

**Aus der Klinik für Neurologie**  
**Kommissarische Leitung: Prof. Dr. med. Richard Dodel**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Gastrointestinale Störungen als frühes nicht-motorisches  
Symptom bei Patienten mit der REM-Schlaf-  
Verhaltensstörung und dem idiopathischen Parkinson  
Syndrom**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg

vorgelegt von

Katharina Mankel  
aus Wiesbaden

Marburg 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 23.07.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. W.H. Oertel

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. D. Hörsch

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einleitung

<b>1.1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Morbus Parkinson</b>	<b>2</b>
1.2.1. Definition des Morbus Parkinson	2
1.2.2. Epidemiologie des Morbus Parkinson	3
1.2.3. Ätiologie des Morbus Parkinson	3
1.2.4. Pathogenese des Morbus Parkinson	4
1.2.5. Stadieneinteilung nach Braak des Morbus Parkinson	6
1.2.6. Differentialdiagnosen des Morbus Parkinson	7
1.2.7. Symptomatik des Morbus Parkinson	8
1.2.8. Nicht-motorische Symptome bei Morbus Parkinson	9
1.2.9. Diagnostik des Morbus Parkinson	12
1.2.10. Therapie des Morbus Parkinson	13
1.2.11. Verlauf und Prognose des Morbus Parkinson	15
<b>1.3. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung</b>	<b>15</b>
1.3.1. Definition der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	15
1.3.2. Epidemiologie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	16
1.3.3. Pathogenese der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	16
1.3.4. Symptome der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	16
1.3.5. Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	17
1.3.6. Differentialdiagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	18
1.3.7. Therapie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	19
1.3.8. Morbus Parkinson und die REM-Schlaf-Verhaltensstörung	19
<b>1.4. Die gastrointestinale Motilität</b>	<b>20</b>
1.4.1. Anatomie des Magens	21
1.4.2. Physiologie der Magenentleerung	22
1.4.3. Die Magenentleerung	23

1.4.4. Epidemiologie gastrointestinaler Symptome bei Morbus Parkinson	23
1.4.5. Pathogenese gastrointestinaler Symptome bei Morbus Parkinson	24
1.4.6. Gastrointestinale Symptome bei Morbus Parkinson	27
1.4.7. Die Magenentleerung bei Patienten mit Morbus Parkinson	27
1.4.8. Die Magenentleerung bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	29
1.4.9. Magenentleerung und die Bedeutung für den Patienten	29
1.4.10. Magenentleerung und die Bedeutung für die Therapie	30
1.4.11. Diagnostik der verzögerten Magenentleerung	31
1.4.12. Therapie gastrointestinaler Symptome	32
<b>1.5. Die gastrale hormonelle Regulation am Beispiel von Ghrelin</b>	<b>33</b>
1.5.1. Das Peptidhormon Ghrelin	33
1.5.2. Die Regulation der gastralen Motilität durch Ghrelin	34
1.5.3. Ghrelin und die gastrointestinale Motilität	35
1.5.4. Weitere Funktionen von Ghrelin	37
1.5.5. Ghrelin und Morbus Parkinson	39
<b>1.6. Zielsetzung</b>	<b>40</b>

## **2. Material und Methoden**

<b>2A Patienten, Material und Methoden Teilprojekt „Magenentleerung“</b>	<b>43</b>
<b>2A.1. Rekrutierung</b>	<b>43</b>
<b>2A.2. Die Studienpopulation</b>	<b>44</b>
2A.2.1. Allgemeine Einschlusskriterien	44
2A.2.1.1. Zusätzliche Einschlusskriterien für Probanden mit RBD	44
2A.2.1.2. Zusätzliche Einschlusskriterien für neu diagnostizierte und nicht therapierte Patienten mit M. Parkinson	44
2A.2.1.3. Zusätzliche Einschlusskriterien für Patienten mit M. Parkinson unter Therapie	45

2A.2.2. Allgemeine Ausschlusskriterien	45
2A.2.2.1. Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe	45
2A.2.2.2. Zusätzliche Ausschlusskriterien für Probanden mit RBD	46
2A.2.2.3. Zusätzliche Ausschlusskriterien für neu diagnostizierte und nicht therapierte Patienten mit M. Parkinson	46
2A.2.2.4. Zusätzliche Ausschlusskriterien für Patienten mit M. Parkinson unter Therapie	46
2A.2.3. Abbruchkriterien während der Untersuchung	46
2A.2.4. Matching	46
 <b>2A.3. Studiendesign</b>	 <b>47</b>
2A.3.1. Der zeitliche Ablauf	47
2A.3.2. Fragebögen	48
 <b>2A.4. Der <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest</b>	 <b>51</b>
2A.4.1. Vorbereitungen	51
2A.4.2. Das Frühstück	51
2A.4.3. Materialen <sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest	52
2A.4.4. Zeitlicher Ablauf <sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest	54
2A.4.5. Funktionsprinzip	55
2A.4.6. Messdaten	56
 <b>2A.5. Statistische Auswertung</b>	 <b>59</b>
 <b>2B Patienten, Material und Methoden Teilprojekt „Ghrelin“</b>	 <b>59</b>
 <b>2B.1. Die Studienpopulation</b>	 <b>60</b>
 <b>2B.2. Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin</b>	 <b>60</b>
2B.2.1. Vorbereitungen	60
2B.2.2. Frühstück	60
2B.2.3. Zeitlicher Ablauf	60
2B.2.4. Messaufbau	61
2B.2.5. Messdaten	62

<b>2B.3. Statistische Auswertung</b>	<b>63</b>
--------------------------------------	-----------

<b>2C Ethikantrag</b>	<b>65</b>
-----------------------	-----------

### **3. Ergebnisse**

<b>3A Ergebnisse Teilprojekt „Magenentleerung“</b>	<b>66</b>
--	-----------

<b>3A.1. Die Studienpopulation Magenentleerung</b>	<b>66</b>
--	-----------

3A.1.1. Demographische Daten	66
------------------------------	----

3A.1.2. Krankheitsrelevante Daten	69
-----------------------------------	----

<b>3A.2. Fragebögen</b>	<b>71</b>
-------------------------	-----------

3A.2.1. Krankheitsstadium	71
---------------------------	----

3A.2.2. Neuropsychologische Testung	73
-------------------------------------	----

3A.2.3. Schlafverhalten	73
-------------------------	----

<b>3A.3. Der <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest</b>	<b>75</b>
---	-----------

3A.3.1. Ergebnisse <sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest	75
--	----

3A.3.2. Korrelationen <sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest und Demographische Daten	81
--	----

3A.3.3. Korrelationen <sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest und Morbus Parkinson	85
--	----

<b>3B Ergebnisse Teilprojekt „Ghrelin“</b>	<b>89</b>
--	-----------

<b>3B.1. Die Studienpopulation Ghrelin</b>	<b>89</b>
--	-----------

3B.1.1. Demographische Daten	89
------------------------------	----

3B.1.2. Deskriptive Statistik Ghrelin	93
---------------------------------------	----

3B.1.3. Kurvenverläufe Ghrelin	94
--------------------------------	----

3B.1.4. Abfall und Anstieg der Ghrelinkonzentrationen	95
---	----

3B.1.5. Area under the curve Ghrelin	97
--------------------------------------	----

## **4. Diskussion**

<b>4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>99</b>
4.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse Atemtest	99
4.1.2. Zusammenfassung der Ergebnisse Ghrelin	99
<b>4.2. Methodendiskussion</b>	<b>100</b>
4.2.1. Methodendiskussion Atemtest	100
4.2.2. Methodendiskussion Ghrelin	102
<b>4.3. Einflussfaktoren und Fehlerquellen</b>	<b>103</b>
4.3.1. Einflussfaktoren und Fehlerquellen Atemtest	103
4.3.2. Einflussfaktoren und Fehlerquellen Ghrelin	104
<b>4.4. Ergebnisdiskussion</b>	<b>107</b>
4.4.1. Atemtest	107
4.4.1.1. Morbus Parkinson und die gastrale Motilität	107
4.4.1.2. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung und die gastrale Motilität	109
4.4.1.3. Die gastrale Motilität im Zusammenhang mit der Hypothese nach Braak	110
4.4.2. Ghrelin	112
4.4.2.1. Ghrelin und die Magenentleerung	112
4.4.2.2. Ghrelin bei Patienten mit der REM-Schlaf- Verhaltensstörung und Morbus Parkinson	113
4.4.2.3. Ghrelin und die Hypothese von Braak	115
4.4.2.4. Ghrelin und Neuroprotektion	118
<b>4.5. Fazit und Zusammenfassung</b>	<b>119</b>
<b>4.6. Ausblick</b>	<b>121</b>

## **5. Zusammenfassung**

5.1. Zusammenfassung	122
5.2. Abstract	123

<b>6. Literatur</b>	125
---------------------	-----

<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	150
---------------------------------	-----

<b>8. Abbildungsverzeichnis</b>	153
---------------------------------	-----

<b>9. Tabellenverzeichnis</b>	154
-------------------------------	-----

## **10. Anhang**

10.1. Allgemeiner Anamnesebogen	155
10.2. Anamnesebogen für den <sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest	164
10.3. Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)	167
10.4. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	169
10.5. Hoehn und Yahr	177
10.6. REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)	178
10.7. Epworth Sleepiness Scale (ESS)	179
10.8. Einverständniserklärung	180
10.9. Patienteninformation	182
10.10. Klinisches Assessment	185
10.11. Publikationen die aus dieser Arbeit hervorgingen	186
10.12. Curriculum vitae	187
10.13. Verzeichnis meiner akademischen Lehrer	189
10.14. Danksagung	190
10.15. Ehrenwörtliche Erklärung	191



## 1.1. Einleitung

1817 berichtete James Parkinson in der Erstbeschreibung des Morbus Parkinson neben den klassischen motorischen Symptomen auch nicht-motorische Symptome wie Obstipation, Schlafstörungen, Schmerzen sowie eine leise und häufig unterbrochene Sprache [Parkinson1817]. Viele Jahre galt jedoch das vornehmliche Interesse den motorischen Kardinalsymptomen der Erkrankung: Akinese (Bewegungsarmut), Rigor (krankhafte Erhöhung des Muskeltonus) und Ruhetremor.

Im Laufe der Jahre wandelte sich nicht nur das Verständnis des pathologischen Prozesses, welcher der Krankheit zu Grunde liegt, sondern auch das Verständnis des klinischen Erscheinungsbildes.

Die Bedeutung nicht-motorischer Störungen beim Morbus Parkinson (M. Parkinson) zeigt sich auch in ihrer Häufigkeit: bis zu 88 % der Patienten mit M. Parkinson zeigen Symptome wie autonome Störungen (z.B. Obstipation, Dranginkontinenz, orthostatische Dysregulation), psychiatrische Störungen (z.B. Depression, Panikattacken), Störungen der Riechfunktion, Schlafstörungen (z.B. exzessive Tagesmüdigkeit, REM-Schlaf-Verhaltensstörung [REM Sleep Behaviour Disorder, RBD]) [Chaudhuri2006] sowie neuropsychologische Veränderungen [HarteliusL1994]. Diese nicht-motorischen Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und können den Symptomen, welche die Bewegung betreffen, teilweise um Jahre oder Jahrzehnte vorausgehen.

Die Phase der Erkrankung, in der sich noch keine motorischen Auffälligkeiten finden, bezeichnet man als prämotorische Phase. Die Hypothese, dass der motorischen Phase eine prämotorische vorausgeht spiegelt sich auch im pathoanatomischen Modell von Braak wider, welches den neurodegenerativen Prozess, welcher dem M. Parkinson zugrunde liegt in seinem zeitlichen Ablauf beschreibt [BraakH2003].

Als Ausgangspunkt des neurodegenerativen Prozesses wird u. a. der dorsale motorische Vaguskern diskutiert, welcher an der vegetativen Innervation peripherer Organe beteiligt ist. Andere Hypothesen sehen den Ursprung noch weiter in der Peripherie gelegen, etwa im Nervenplexus der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts (Meissner und Auerbach Plexus) [HawkesCH2007].

Dieses neue pathoanatomische Konzept und die dazugehörige Stadieneinteilung legt den Schwerpunkt der primären Veränderungen unter anderem auf den Verdauungstrakt,

da hier bereits sehr früh die für den M. Parkinson typischen pathologischen Veränderungen (Lewy Bodies, LB) zu finden sind und erkrankte Patienten sehr häufig und oft auch schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung über gastrointestinale Symptome (chronische Obstipation, verzögerte Magenentleerung) klagen [EdwardsLL1992].

Die oben erläuterten pathoanatomischen Veränderungen beziehen sich auf die Innervation des Gastrointestinaltrakts. Allerdings ist auch bekannt, dass nicht nur nervale, sondern auch hormonelle Faktoren eine Rolle in der Regulation der gastrointestinalen Motilität spielen. Ein wichtiges Hormon hierbei ist Ghrelin, welches die Magenentleerung zu fördern scheint [DornonvilledelaCourC2004]. Ob Ghrelin auch eine Rolle bei der verlangsamten Magenentleerung bei Patienten mit M. Parkinson spielt, ist bisher unbekannt.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Magenentleerungsgeschwindigkeit und die Serumkonzentration sowie das Ausschüttungsmuster des Hormons Ghrelin bei Patienten mit M. Parkinson und bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung nach einer standardisierten Testmahlzeit untersucht.

Um die Zusammenhänge zwischen dem nicht-motorischen Symptom der verzögerten Magenentleerung und der hormonellen Regulation zu verstehen, soll erst der Morbus Parkinson im Allgemeinen und dann die verzögerte Magenentleerung und dann das Peptidhormon Ghrelin im Speziellen dargestellt werden.

## **1.2. Morbus Parkinson**

### **1.2.1. Definition des Morbus Parkinson**

James Parkinson beschrieb die gleichnamige Erkrankung erstmals 1817 als „shaking palsy“ (Schüttellähmung) [Parkinson1817]. Es handelt sich um eine langsam fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung mit den motorischen Kardinalsymptomen Rigor, Tremor, Akinese [OertelWH2003].

### **1.2.2. Epidemiologie des Morbus Parkinson**

Die Prävalenz des M. Parkinson in Europa wird mit 109 bis 257 pro 100.000 Einwohner angegeben. Berücksichtigt man allerdings nur die Altersgruppen der über 60jährigen, so ergeben sich deutlich höhere Prävalenzraten von 1280 bis 1800 pro 100.000 Einwohner [Campenhausen2005][EggertKM2008]. Die Inzidenz liegt zwischen 8 und 18 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei ein Beginn unter dem 50. Lebensjahr selten ist und sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz ab dem 60. Lebensjahr zeigt [LauML2006].

Eine Studie der europäischen Bevölkerung zeigt keinen signifikanten Unterschied der Prävalenz zwischen der weiblichen und der männlichen Bevölkerung [Rijk1997]. Einige andere Studien berichten allerdings von einer höheren Prävalenz bei Männern. Eine Unterscheidung nach ethnischen Gruppen zeigt eine höhere Manifestation in der weißen Bevölkerung als in der schwarzen Bevölkerung oder bei Asiaten. [VanDenEeden2003].

### **1.2.3. Ätiologie des Morbus Parkinson**

Lange Zeit wurde als primäre Ursache des M. Parkinson der fortschreitende Verlust melaninhaltiger dopaminergener Neurone im ventrolateralen Teil der Substantia nigra pars compacta gesehen [Fearnley1990]. Diese Sichtweise änderte sich unter anderem auch durch Untersuchungen des Neuroanatoms Braak. Durch seine klinisch-pathologische Querschnittsstudie geht man inzwischen von einer Degeneration verschiedener auch nicht-dopaminergener Transmittersysteme, wie z.B. der serotonergen Raphekerne und des noradrenergen Coeruleus-Komplexes, aus. Die Dysfunktion der nicht-dopaminergen Zellen wird auch als Ursache für einen Teil der nicht-motorischen Symptome gesehen, während der Verlust der dopaminergen Zellen der Substantia nigra zu einem späteren Krankheitszeitpunkt die typischen motorischen Symptome hervorruft (siehe 1.2.5., Stadieneinteilung nach Braak) [BraakH2004].

Parkinson Syndrome werden nach ihrer Ätiologie in verschiedene Gruppen klassifiziert.

- Primäres, idiopathisches Parkinson Syndrom (Morbus Parkinson)
- Hereditäre Parkinson Syndrome
- Sekundäre (symptomatische) Parkinson Syndrome

- Parkinson Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen

Das primäre, **idiopathische Parkinson Syndrom** (IPS), auch Morbus Parkinson (M. Parkinson, MP) genannt, ist mit etwa 80% der Fälle das häufigste Parkinson Syndrom. Um die Diagnose M. Parkinson stellen zu können ist es wichtig, symptomatische und atypische Parkinson- Syndrome auszuschließen.

Daneben gibt es eine kleine Gruppe von **hereditären Parkinson Syndromen**, welche autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Etwa bei 5 – 10% der vorwiegend jungen Patienten mit Symptomen des M. Parkinson findet man Mutationen in den bisher dreizehn bekannten Genen (PARK1 bis PARK13). Die betroffenen Gene kodieren unter anderem für Proteine, welche in Synapsen oder Mitochondrien lokalisiert und für den Proteinabbau mitverantwortlich sind oder eine Rolle in der Wachstumsregulation spielen (z.B.  $\alpha$ -Synuklein, Parkin oder PINK1). Das Vorhandensein einer Mutation in den Genen dieser Proteine führt zu einer frühen nigralen Degeneration mit oder ohne Lewy Bodies (LB) [Biskup2008].

Symptomatische Parkinson Syndrome (auch **sekundäre Parkinson Syndrome** genannt) können durch traumatische (Schädelhirntraumata bei Boxern), toxische (Kohlenmonoxid oder Mangan), vaskuläre (ischämisch), tumoröse oder postenzephalitische Hirnschädigungen hervorgerufen werden. Aber auch Medikamente wie Neuroleptika (z.B. Phenothiazine oder Butyrophenone) und Antiemetika als postsynaptische Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Metoclopramid) oder Kalziumantagonisten (Flunarizin) und Lithium können sekundäre Parkinson Syndrome induzieren [EggertKM2008].

Ebenso können Parkinson Syndrome im Rahmen anderer **neurodegenerativer Erkrankungen** auftreten. Zu diesen atypischen Parkinson Syndromen zählen die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSB), die kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLK)(siehe 1.2.6.).

#### 1.2.4. Pathogenese des Morbus Parkinson

Die pathologischen Charakteristika des M. Parkinson sind intrazytoplasmatische, eosinophile Einschlusskörperchen, welche als Lewy Bodies (Lewy Körperchen, LB) bezeichnet werden und sich in den Somata von Nervenzellen oder als Lewy Neuriten in

den Axonen finden [GibbWRG1989]. Hauptbestandteil der LB ist ein falsch gefaltetes Protein, das alpha ( $\alpha$ )-Synuclein, ein Protein aus der Gruppe der Synucleine. Unter bestimmten Bedingungen aggregieren diese Proteine und LB entstehen. Nur eine geringe Anzahl der Nervenzellen des Gehirns ist anfällig für diese Entwicklungen. Warum nur bestimmte Nervenzellen betroffen sind, und warum es diesen Zellen nicht gelingt, die LB wieder abzubauen ist nicht bekannt. Inwiefern LB den pathologischen Prozess des M. Parkinson in Gang setzen bzw. die Funktionen der Nervenzellen stören ist bisher ebenfalls nicht vollständig geklärt [BraakH2003][BraakH2004].

LB finden sich aber auch in Nervenzellen von Personen, welche noch keine charakteristischen motorischen Symptome des M. Parkinson aufweisen, sondern diese unter Umständen erst Jahre später entwickeln. Demnach kann man den pathologischen Prozess in eine präsymptomatische bzw. prämotorische und in eine symptomatische bzw. motorische Phase einteilen. In der präsymptomatischen Phase finden sich LB noch nicht in der Substantia nigra. Allerdings lassen sich zu diesem Zeitpunkt bereits LB in anderen Nervenzellen des zentralen und des peripheren Nervensystems (NS), wie z.B. im Auerbach und Meissner Plexus des enterischen Nervensystems (ENS) des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt), nachweisen [HawkesCH2007][WakabayashiK1993].

Der Grund für die Entstehung von LB und der darauf folgende Funktionsverlust bzw. Untergang der Nervenzellen ist nicht bekannt. Diskutiert wird unter anderem ein neurotropes Pathogen, welches über die Magenschleimhaut oder olfaktorische Nervenfasern aufgenommen wird und dann retro- oder anterograd über Nervenfasern einen Prozess in Gang setzt, welcher zum Auftreten von LB und somit zum Nervenzellverlust in der Substantia nigra und damit zur Erkrankung des M. Parkinson führt [HawkesCH2007].

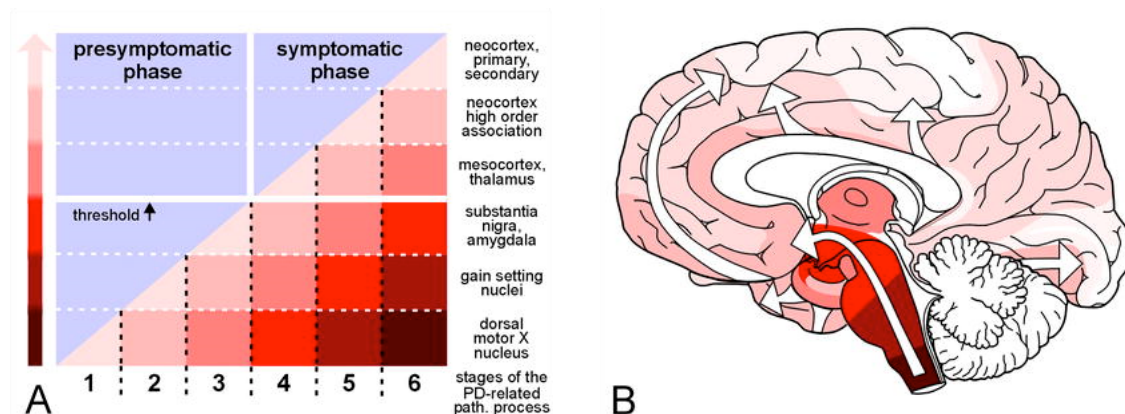
Als eine andere mögliche Ursache für den Untergang der nigrostriatalen Neurone bei M. Parkinson wird oxidativer Stress oder eine mitochondriale Dysfunktion diskutiert. Sauerstoffradikale und proinflammatorische Zytokine könnten möglicherweise zur Apoptose und damit zum Zelluntergang der dopaminergen Nervenzellen führen [GallagherDA2009].

Sieht man als Ausgangspunkt die Nervenplexe des ENS, so soll es von dort über einen retrograden axonalen Transport primär zur Affektion des dorsalen motorischen Vaguskern im Hirnstamm kommen, bevor nach einem zeitlich regelhaft ablaufenden Muster andere Kerngebiete des Hirnstamms (darunter die Substantia nigra) und zuletzt der cerebrale Cortex erreicht wird [BraakH2003][BraakH2006]. Einige Autoren

beschreiben diesen Prozess mit dem Fallen von Dominosteinen: Hat die Erkrankung einmal ihren Ausgang genommen, werden schrittweise (und bisher unaufhaltbar) nachgeordnete Systeme in den Krankheitsprozess miteinbezogen [Przuntek2004].

### 1.2.5. Stadieneinteilung nach Braak des Morbus Parkinson

Der Neuroanatom Braak sieht als Ausgangspunkte der Erkrankung den Bulbus olfactorius sowie den dorsalen motorischen Vaguskern, dessen Funktion in der Innervation peripherer Organe und somit auch in der Innervation des Gastrointestinaltrakts liegt. Pathoanatomisch können in diesem Gebiet schon sehr früh Lewy Bodies (LB) und Nervenzelluntergänge nachgewiesen werden. Von hier aus kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung zur Affektion weiterer Strukturen des Gehirns, so dass Braak den M. Parkinson in sechs Stadien einteilt. Die Veränderungen treten in einer systematischen Reihenfolge auf.



**Abb. 1.1.:** Pathoanatomische Stadien des M. Parkinson nach Braak [BraakH2003]

Beginnend in Teilen des kaudalen Hirnstammes schreitet der pathologische Prozess über die Medulla oblongata und das Mittelhirn voran, bis die Veränderungen in Form von LB den cerebralen Kortex erreichen [BraakH2003][BraakH2004].

In Stadium 1 finden sich LB in dem im Hirnstamm liegenden dorsalen motorischen Vaguskern (dorsal motor nucleus of the vagus, DMNV) [BraakH2003]. Bereits in diesem Stadium lassen sich auch LB in den Neuronen des Auerbach Plexus im enterischen Nervensystem des Gastrointestinaltrakts nachweisen

[HawkesCH2007][WakabayashiK1990]. Primäre Veränderungen in Form von LB zeigen sich zusätzlich im Bulbus olfactorius und dem Nucleus olfactorius anterior. Passend dazu findet man bereits in frühen nicht-motorischen Stadien des M. Parkinson eine Riechstörung und/oder eine gestörte gastrointestinale Motilität.

In Stadium 2 erreichen die Veränderungen die magnocellulären Anteile der Formatio reticularis, die unteren Raphekerne und den Locus coeruleus Komplex. Klinisch kann sich dies durch Schlafstörungen, Schmerz, Angst und durch vegetative Symptome bemerkbar machen.

Stadium 3 zeigt LB in der Amygdala und der Substantia nigra pars compacta. Zu diesem Zeitpunkt treten die ersten motorischen Symptome auf.

Stadium 1 und 2 werden als prämotorische Phase bezeichnet, da hier (der Theorie nach) ausschließlich nicht-motorische Symptome auftreten. Erst ab Stadium 3 finden sich auch motorische Einschränkungen, wodurch die folgenden Stadien als motorische Phase bezeichnet werden.

Der pathologische Prozess erreicht in Stadium 4 den anteromedialen temporalen Mesokortex, ein wichtiger Teil des limbischen Systems.

In Stadium 5 und 6 erreichen die Veränderungen ihr maximales Ausmaß. LB finden sich im präfrontalen Neokortex sowie in den primär motorischen und sensorischen Arealen. Die Substantia nigra zeigt in diesem Stadium fast keine melaninhaltigen Nervenzellen mehr. Zu den persistierenden motorischen Symptomen kommen motorische Fluktuationen, Demenz und Halluzinationen hinzu [BraakH2003][Przuntek2004].

### **1.2.6. Differentialdiagnosen des Morbus Parkinson**

Die Diagnose M. Parkinson wird in bis zu 25% der Fälle falsch gestellt [Hughes1992]. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, mögliche Differentialdiagnosen zu kennen und auszuschließen.

Eine wichtige Gruppe von Erkrankungen, die in die differentialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden sollten, sind die atypischen Parkinson-Syndrome zu denen die Multisystematrophie (*MSA*), die Lewy Bodie Demenz (*DLK*), die progressive supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy, *PSP*) und die corticobasale Degeneration (*CBD*) zählen. Diese atypischen Parkinson-Syndrome sind charakterisiert durch einen rasch progredienten Verlauf sowie ein fehlendes oder



unzureichendes Ansprechen auf L-Dopa. Für eine **DLK** sprechen sehr rasch fortschreitende, kognitive und dementielle Veränderungen, eine wechselnde Vigilanz und Halluzinationen. Definitionsgemäß treten bei der DLK die kognitiven Störungen vor den motorischen Störungen auf. Die **MSA** unterscheidet sich vom M. Parkinson unter anderem durch das frühe Auftreten ausgeprägter autonomer Funktionsstörungen (z.B. orthostatische Dysregulation, erektile Dysfunktion bei Männern, Harninkontinenz) sowie durch cerebelläre Symptome (z.B. Stand- und Gangataxie, Dysarthrie). Häufige Stürze (vor allem nach hinten), eine frontotemporale Demenz und eine vertikale (und im weiteren Verlauf auch horizontale) Ophthalmoplegie weisen auf eine **PSP** hin, während für die **CBD** eine Extremitätenapraxie, ein strikt asymmetrischer Parkinsonismus, ruckartige Extremitätendystonien und ein Fremdheitserleben der Extremitäten (alien limb) sprechen [PoeweW2002].

Vor allem die durch Infarkte oder Blutungen im nigrostrialen System verursachten Parkinson-ähnlichen Symptome, das medikamenteninduzierte Parkinsonsyndrom, der Normaldruckhydrozephalus (NPH) und die anderen sekundären und symptomatischen Ursachen sind durch eine gründliche Anamnese bzw. Bildgebung auszuschließen.

Seltener Differentialdiagnosen sind: Morbus Pick, das Hallervorden Spatz Syndrom, Morbus Wilson, eine rigide Variante des Morbus Huntington, subkortikal-vaskuläre Enzephalopathie, eine HIV Enzephalopathie oder frontale Meningeome [Davie2008][Poewe2002][PoeweW2003].

### 1.2.7. Symptomatik des Morbus Parkinson

Definitionsgemäß spricht man von einem Morbus Parkinson wenn eine Akinese und zusätzlich eines der Kardinalsymptom Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität vorliegt.

Unter **Akinese oder Bradykinese** versteht man die Verlangsamung und Reduktion willkürlicher Bewegungen. Klinisch äußert sich dies in einer Einschränkung des Mienenspiels (Hypomimie, starrer und trauriger Gesichtsausdruck), in einer leisen und unbetonten Sprache (Hypophonie) und als mangelndes Mitschwingen der Arme beim Laufen. Zusätzlich ist es möglich, dass die Bradykinese zu einer Reduktion der Schluckfrequenz führt, was zu einem scheinbar vermehrten Speichelfluss führt. Die Geschicklichkeit bzw. Feinmotorik der Hände lässt nach, so dass ein klinisch typisches Merkmal bei M. Parkinson ein verkleinertes Schriftbild sein kann (Mikrographie).



Der klassische Tremor tritt vor allem in Ruhe auf (**Ruhetremor**) und nimmt bei Bewegungen und während des Schlafes ab. Er betrifft vor allem die distalen oberen Extremitäten, kann aber auch die Beine oder den Kopf betreffen und hat typischerweise eine Frequenz zwischen 4 und 7 Herz [Deuschl2000]. Hervorgerufen wird er durch die alternierende Kontraktion agonistischer und antagonistischer Muskeln.

Die unwillkürliche Zunahme des Muskeltonus wird als **Rigor** bezeichnet. Diese Muskelsteifheit wird sichtbar durch eine leichte Beugung der Gelenke und äußert sich klinisch häufig durch Muskelschmerzen oder Steifigkeit. Wird der Rigor von einem Tremor begleitet, so spürt man bei der passiven Bewegung des Gelenks das sogenannte Zahnradphänomen.

Die Haltungsstabilität ist durch gestörte Stellreflexe vermindert (**posturale Instabilität**). Der Patient neigt zu einer Retropulsion beim Ziehen an den Schultern nach Hinten. Dies führt in der maximalen Ausprägung dazu, dass der Patient das Gleichgewicht verliert. Das Gangbild ist kleinschrittig mit nach vorne über gebeugter Haltung. Zusammen mit der posturalen Instabilität und einer Verminderung der Haltungsreflexe trägt dies zur vermehrten Fallneigung bei.

### 1.2.8. Nicht-motorische Symptome bei Morbus Parkinson

Nicht-motorische Symptome (NMS) können Vorboten des M. Parkinson sein und bereits Jahre vor den typischen motorischen Symptomen auftreten. Daneben können sie in jedem Erkrankungsstadium auftreten und spielen eine wesentliche Rolle für die Lebensqualität und den Grad der Behinderung der Patienten, vor allem da sie meist nicht auf eine dopaminerge Therapie ansprechen.

Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und der Magenentleerung liegt, werden diese gesondert behandelt.

#### *Neuropsychiatrische Störungen*

Die Häufigkeit einer Depression beim M. Parkinson wird mit etwa 40% angegeben. Besonders häufig treten als Symptome Angst, Pessimismus und Panikattacken auf [Poewe2008]. Möglicherweise erklärt die frühe Involvierung der Raphekerne und des Locus coeruleus das Auftreten depressiver Symptome vor den motorischen Symptomen. Eine symptomatische Verbesserung wird durch die Gabe von Noradrenalin- oder

selektiven Serotonin- Wiederaufnahmehemmer, aber auch durch eine Optimierung der dopaminergen Therapie erzielt [Poewe2001].

Bis zu 80% der Patienten mit M. Parkinson entwickeln im Lauf ihrer Erkrankung eine Demenz [Hely2008], welche mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem erhöhten Risiko in einer Pflegeeinrichtung untergebracht zu werden, einhergeht [Poewe2008]. Pathoanatomisches Korrelat könnte das Auftreten von Lewy Bodies im cerebralen Cortex und im Limbischen System sein [Aarsland2005a]. Therapeutisch wirksam und empfohlen wird der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin [Emre2004].

Halluzinationen werden mit einer Häufigkeit von 40% angegeben [Fenelon2000] und sind bei betroffenen Patienten der Hauptfaktoren für eine Unterbringung im Pflegeheim [Goetz1993]. Ist therapeutisch eine Dosisreduktion der Antiparkinson-Medikamente nicht möglich oder erfolgreich, so sollte die Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin erfolgen [OertelWH2003].

Andere neuropsychiatrische Symptome sind Aufmerksamkeitsstörungen, Anhedonie, Verwirrung sowie Apathie und Angst [Chaudhuri2006].

#### *Autonome Dysfunktionen*

Eine orthostatische Dysregulation (Abfall Blutdruck systolisch  $> 20$  mmHg und diastolisch  $> 10$  mmHg) mit den Symptomen Schwindel oder Bewusstseinsverlust [Micieli2003] findet sich bei 30 – 60% der Patienten mit M. Parkinson. Ein sehr frühes Auftreten (in 60% der Fälle) macht die Differenzierung zur Multisystematrophie schwierig [Goldstein2006]. Ätiologisch scheint sowohl die dopaminerge Therapie als auch die Degeneration postganglionärer sympathischer Nervenfasern im kardialen und peripheren sympathischen Nervensystem [Oka2007] eine Rolle zu spielen. Physikalische Therapiemaßnahmen (z.B. Kompressionsstrümpfe) verbessern die Symptomatik, wobei bei unzureichendem Erfolg die Therapie mit Domperidon oder Fludrokortison hilfreich sein kann [Schoffer2007].

Störungen im urogenitalen System beinhalten Erektions- und Ejakulationsstörungen, Harndrang, Nykturie, Detrusor-Hyperaktivität, inkomplette Harnblasenentleerung und die Dranginkontinenz. Auch hier spielt der neurodegenerative Prozess der autonomen Neurone eine wichtige Rolle, so dass urogenitale Symptome ebenfalls zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung auftreten können [Simuni2008].

Bis zu 64% der Patienten klagen über eine Hypo- oder Hyperhidrosis oder eine Hitze- oder Kälteintoleranz. Die Einbeziehung des Hypothalamus, der sympathischen

Ganglien und des zentralen autonomen Nervensystems in den neurodegenerativen Prozess der Erkrankung könnte als Ursache dieser thermoregulatorischen Dysfunktionen gesehen werden [Micieli2003].

### *Schlafstörungen*

75 – 98% der Patienten mit M. Parkinson berichten über Schlafstörungen. Hierbei stellt ein fragmentierter Nachtschlaf das häufigste Problem dar. Die medikamentöse Therapie, die Degeneration von Kerngebieten des Hirnstammes, welche als Schlafregulationszentren dienen, aber auch Komorbiditäten wie Depression oder Demenz scheinen eine wichtige ursächliche Rolle zu spielen. Therapeutisch sollte die Schlafhygiene verbessert, Begleiterkrankungen therapiert und nächtliche motorische Symptome des M. Parkinson suffizient medikamentös behandelt werden [Simuni2008].

Auch das Restless-legs-Syndrom (RLS) führt, durch einen vor allem in Ruhe und in der Nacht ununterdrückbaren Drang die Beine zu bewegen, zu Schlafunterbrechungen. Mit einer Prävalenz von bis zu 41% tritt das RLS bei Patienten mit M. Parkinson häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf [Martinez-Martin2007].

Häufig findet sich auch eine exzessive Tagesmüdigkeit, welche sich durch imperativen Schlafdrang und Energielosigkeit während der Wachphasen auszeichnet und durch das Phänomen des plötzlichen Einschlafens mit oder ohne vorherige Müdigkeit (Schlafattacken) kompliziert werden kann [Koerner2004]. Als Ursache wird der neurodegenerative Prozess des M. Parkinson, die dopaminerge Medikation und andere koexistente Schlafstörungen diskutiert. Therapeutisch wirksam können eine verbesserte Schlafhygiene, eine Reduktion der Medikamente (insbesondere der Dopamin-Rezeptor-Agonisten) und ggf. die Gabe stimulierender Substanzen wie Modafinil sein [Simuni2008].

### *Sensorische Störungen*

70-90% der Patienten zeigen einen verminderten oder aufgehobenen Geruchssinn [Hawkes1997]. Pathoanatomisches Korrelat ist die Affektion des Bulbus olfactorius und des Nucleus olfactorius anterior im Stadium 1 nach Braak [HawkesCH2007], was das Auftreten der Riechstörung vor den motorischen Symptomen erklären kann.

### **1.2.9. Diagnostik des Morbus Parkinson**

Die Diagnose des M. Parkinson wird klinisch gestellt. Neben einer ausführlichen Anamnese (Symptome, Medikamente, Familie, Krankheiten) ist eine gründliche neurologische Untersuchung notwendig. Die Kardinalsymptome Bradykinese/Akinese, Rigor und Ruhetremor machen die Diagnose möglich. Ein einseitiger Beginn und/oder eine persistierende Asymmetrie der motorischen Beschwerden im Krankheitsverlauf unterstützen ebenso wie die deutliche Besserung der motorischen Symptome nach einer L-Dopa Gabe die Diagnose M. Parkinson.

Klinische Symptome, welche für ein symptomatisches oder atypisches Parkinson Syndrom sprechen, müssen erkannt werden. Zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen (z.B. Normaldruckhydrozephalus) dient die bildgebende Diagnostik in Form einer Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).

In Einzelfällen kann ein FP-CIT-SPECT (Single photon emission computed tomography) in einem sehr frühen Stadium die Verdachtsdiagnose eines M. Parkinson erhärten [Winogrodzka2001][Benamer2000]. Diese Untersuchung ist wertvoll zur Differenzierung von Erkrankungen ohne präsynaptisches dopaminerges Defizit (z.B. symptomatische Parkinson Syndrome, andere Tremortypen, psychogenes Parkinson Syndrom) und ermöglicht zusätzlich eine Beurteilung des Ausmaßes der Neurodegeneration. Durch die Bindung des Tracers an den striatalen Dopamin-Transporter, kann die Integrität des nigrastriatelen Systems beurteilt werden. Da M. Parkinson mit einem Verlust der striatalen dopaminergen Nervenendigungen einhergeht, deutet eine pathologisch herabgesetzte Tracer Bindung oder eine deutliche Asymmetrie der dargestellten Gebiete auf einen M. Parkinson hin.

Untersuchungen mit der Positronen Emissions Tomographie (PET) ermöglichen ebenfalls eine frühe Diagnose, sind allerdings auf Grund ihres hohen Kostenfaktors und der begrenzten Verfügbarkeit dieser Technik weniger gebräuchlich [Tolosa2006].

Eine einfache und kostengünstige Diagnostikmethode ist der transkranielle Ultraschall. Patienten mit M. Parkinson zeigen in bis zu 90% der Fälle eine Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) [Becker1995], welche sich im Laufe der Erkrankung nicht verändert und schon sehr früh, d.h. Jahre vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome nachweisbar ist. Bei sekundären Parkinson Symptomen und atypischen Parkinson Symptomen ist dieser Ultraschallbefund eher untypisch. Patienten mit

atypischen Parkinson Symptomen weisen allerdings häufig eine Hyperechogenität des Nucleus lentiformis auf [Berg2008].

Die genaue Beobachtung des Krankheitsverlaufs erhärtet zusätzlich die Diagnose. Ein langsam progredienter Verlauf und ein gutes Ansprechen auf die Medikation sprechen für die Diagnose eines M. Parkinson.

Eine sichere Diagnose kann hingegen nur durch post mortem Untersuchungen des Gehirnes gestellt werden: durch den Nachweis von Lewy Bodies und die Degeneration pigmentierter Neurone der Substantia nigra [WardCD1990].

#### **1.2.10. Therapie des Morbus Parkinson**

Für die Therapie des M. Parkinson stehen eine medikamentöse Therapie, operative Behandlungsverfahren und nicht-medikamentöse Behandlungsmethoden zur Verfügung.

Die Wahl und der Start der Therapie erfolgt individuell. Wichtige Faktoren, welche berücksichtigt werden müssen sind die Dauer der Erkrankung, das Alter des Patienten, die Lebensqualität sowie andere Erkrankungen und das Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Medikamente [Schapira2007].

Das wirksamste Medikament zur Behandlung des M. Parkinson ist L-Dopa [Goetz2005]. Zur Reduktion der peripheren Nebenwirkungen (z.B. Obstipation, orthostatische Hypotension, Übelkeit) und Verhinderung eines peripheren Abbaus wird es immer mit einem Decarboxylase-Hemmer wie Benserazid oder Carbidopa verabreicht. Im Langzeitverlauf können unter der L-Dopa Therapie Wirkungskesschwankungen (Fluktuationen) und Dyskinesien (unwillkürliche, zum Teil schmerzhaftes Bewegungen oder Bewegungsunruhe vor allem im Arm-Schulter Bereich aber auch am ganzen Körper) auftreten [Ahlskog2001]. Bei älteren Patienten besteht ein geringeres Risiko für diese motorischen Komplikationen, so dass eine primäre L-Dopa Therapie vor allem ab dem 70. Lebensjahr indiziert ist [EggertKM2008]. Ein weiterer Grund für das altersabhängige Einsetzen ist die bessere Verträglichkeit von L-Dopa gegenüber Dopamin-Agonisten.

Bei Patienten vor dem 70. Lebensjahr ohne kognitive Einschränkungen sollte entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen die Therapie primär mit einem non-Ergot Dopamin-Agonisten begonnen werden. Mittel der ersten Wahl sind Agonisten wie Pirepedil, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin. Sie sind wirksam in der

symptomatischen Monotherapie und verzögern den Einsatz von L-Dopa, was ebenso wie die Kombinationstherapie mit L-Dopa zu einem selteneren Auftreten von Dyskinesien zu führen scheint. Ergot-Agonisten (Pergolid, Cabergolin) sind aufgrund des kardiopulmonalen Fibroserisikos nur Therapie der 2. Wahl. Unerwünschte Nebenwirkungen der Dopamin-Rezeptor-Agonisten sind Übelkeit, Erbrechen, periphere Ödeme, Somnolenz, vermehrte Tagesmüdigkeit, Halluzinationen und Impulskontrollstörungen [Schapira2008][EggertKM2008].

Monoamino-Oxidase-B-(MAO-B)-Hemmer wie Selegilin und Rasagiline vermindern die Abbaurate von L-Dopa und zeigen einen relativ geringen symptomatischen Effekt in der Monotherapie, aber gute Ergebnisse in der Kombinationstherapie mit L-Dopa (Verbesserung der motorischen Symptome und Einsparung der L-Dopa Dosis) [Palhagen2006]. Neue Studien ergaben zunächst einen Hinweis auf eine krankheitsmodifizierende Wirkung, diese haben sich allerdings in Verlaufsbeobachtungen nicht bestätigt. Ihr Einsatz führt nach neusten Untersuchungen nicht zu einer klinisch-relevanten Verlangsamung der Krankheitsprogression [EggertKM2008].

Auch Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Inhibitoren (Tolcapon und Entacapon) hemmen den Abbau von L-Dopa und ermöglichen eine Reduktion der L-Dopa Dosis [Myllylae2001]. Beide sind in der Kombination mit L-Dopa bei Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen, wobei Tolcapon aufgrund seiner Hepatotoxizität als Mittel der 2. Wahl gilt und regelmäßige Leberenzymkontrollen erforderlich macht.

Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ist oft eine Kombinationstherapie mit L-Dopa und Dopamin-Agonsiten oder alternativ MAO-B- oder COMT-Hemmer indiziert.

Heute kaum noch eingesetzt werden anticholinerge Medikamente wie Biperidin, welche vor allem den Tremor günstig beeinflussen sollen, aber durch periphere anticholinerge Nebenwirkungen die Anwendbarkeit beschränken.

Amantadin als Glutamat-Rezeptorantagonist scheint einen milde Verbesserung der Symptome zu bewirken [Factor1999] und L-Dopa assoziierte Dyskinesien zu reduzieren [EggertKM2008]. Außerdem ist es aufgrund seiner parenteralen Applikationsform Mittel der Wahl in der akinetischen Krise [OertelWH2003].

Krankengymnastik und Logopädie sollten die medikamentöse Therapie begleiten, da sie zusätzlich die Beweglichkeit verbessern und sie somit den Patienten helfen, das Verrichten von Alltagstätigkeiten zu erleichtern.

Operative Behandlungsmethoden wie die tiefe Hirnstimulation (tHS), bei der Elektroden in den Nucleus subthalamicus oder den Globus pallidus internus implantiert werden, versprechen Erfolg für Patienten mit L-Dopa assoziierten motorischen Komplikationen. Vor allem bei Patienten mit starken motorischen Komplikationen verbessert die tHS auch die Motorik und die Lebensqualität, wenn die medikamentöse Therapie dies nicht mehr vermag [Deuschl2006].

### **1.2.11. Verlauf und Prognose des Morbus Parkinson**

Der M. Parkinson ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, welche bisher nicht heilbar ist. Das durchschnittliche Alter zu Beginn der Erkrankung liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [OertelWH2003]. Mit den aktuell zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten erreichen die Patienten eine Lebenserwartung ähnlich der normalen Bevölkerung [Herlofson2004][Diem-Zangerl2009][Sato2006]. Die günstigste Prognose haben Patienten, deren ersten Krankheitssymptome vor dem 50. Lebensjahr auftreten [Diamond1989], die den Tremor-dominanten Subtyp zeigen [Diem-Zangerl2009] und die keine Depression oder Demenz entwickeln [Hughes2004]. Die durchschnittliche Zeitspanne von der Diagnose der Erkrankung bis hin zum Tod beträgt etwa 15 bis 20 Jahre [FahnS2003][ElbazA2003].

## **1.3. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

### **1.3.1. Definition der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (REM sleep behaviour disorder, RBD) ist eine Schlafstörung, welche durch den Verlust der physiologischen Muskelatonie während des REM-Schlafes und das motorische und verbale Ausleben der Träume charakterisiert ist und durch die Kriterien der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) definiert wird (s.u.).

### **1.3.2. Epidemiologie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Die Prävalenz der idiopathischen Form der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) wird in der Allgemeinbevölkerung auf unter 1% geschätzt [OhayonMM1997]. Vor allem Männer ab dem 50. Lebensjahr sind betroffen (Verhältnis Männer:Frauen 9:1) [SchenckCH2002].

Die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) bezeichnet das Auftreten der RBD ohne das Vorliegen einer neurologische oder psychiatrische Grunderkrankung sowie anderer auslösender Ursache (z.B. medikamentös induziert).

### **1.3.3. Pathogenese der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Kerngebiete im Hirnstamm, die bei der Regulation des REM-Schlafes eine wichtige Rolle spielen sind der Nucleus sublaterodorsalis [KrenzerM2011] sowie der Locus coeruleus, der Nucleus subcoeruleus, der pedunculopontine Nucleus und das laterodorsale Tegmentum [Boeve2007].

Ein neurodegenerativer Prozess im Bereich dieser Kerngebiete kann als mögliche Ursache der REM-Schlaf-Verhaltensstörung gesehen werden.

### **1.3.4. Symptome der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Klinisch zeichnet sich die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) durch das Ausleben der sehr lebhaften Traum inhalte während des Schlafens aus. Die Patienten sprechen laut oder führen einfache Bewegungen oder sehr komplexe Bewegungs- oder Handlungsabläufe während des Schlafens aus. Wahrgenommen werden die Symptome zunächst von den Bettpartnern. Die Patienten können sich direkt nach dem Erwachen meistens gut an ihre Traum inhalte erinnern. Dabei berichten sie häufig über aggressive, gewaltsame oder aktionsgeladene Inhalte. Sie träumen, von anderen Menschen oder Tieren attackiert zu werden oder sich gegen Angriffe verteidigen zu müssen. Typischerweise entsprechen die Bewegungen, welche die Patienten während des Schlafens ausführen, den Traum inhalten, d.h. die Traum inhalte stimmen meist mit dem nächtlichen Verhalten überein.

Die motorischen Aktivitäten reichen hierbei von Zuckungen der Extremitäten oder des gesamten Körper bis hin zu Tritten, Schlägen oder Gewaltattacken gegen sich oder den



Partner. Durch ein Umherlaufen der Patienten oder durch Stürze aus dem Bett kann es vorkommen, dass die Patienten durch ihre eigenen Bewegungen wach werden. Ebenso können die durchgeführten Bewegungen zu Selbstverletzungen oder zu Verletzungen bei den Bettpartnern führen. Beschrieben werden hier z.B. Hämatome und subdurale Hämatome [Olson2000].

Ebenso vielseitig ist das Spektrum der verbalen Äußerungen der RBD Patienten, die während solcher Episoden sprechen, lachen, schreien, brüllen oder fluchen können.

### **1.3.5. Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Die Diagnose REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) wird durch eine ausführliche Anamnese in Verbindung mit einer Video-Polysomnographie (V-PSG) gestellt.

Nach der International Classification of Sleep Disorders wurden für die Diagnose RBD folgende Kriterien definiert [ICSD2005]:

**A. Nachweis von REM-Schlaf ohne Muskelatonie**

- Kontinuierliche oder intermittierend auftretende exzessive Erhöhung der Elektromyographie (EMG)-Aktivität des M. submentalis im REM Schlaf.
- Exzessive phasische Twitchings im EMG des M. submentalis oder der Extremitäten im REM-Schlaf.

**B. Mindestens eines der beiden folgenden Kriterien trifft zu:**

- Anamnesetische Angaben zu einem Verhalten im Schlaf, welches zu Verletzungen führt oder potentiell zu Verletzung führen könnte oder den Schlaf deutlich stört.
- Auffälliges Verhalten im REM-Schlaf in der Video-Polysomnographie.

**C. Ausschluss epilepsietypischer Aktivität während des REM-Schlafs, es sei denn, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann klar von zusätzlich vorliegenden REM-Schlaf-assoziierten epileptischen Anfällen abgegrenzt werden.**

D. Das gestörte Schlafverhalten ist nicht durch eine andere Schlafstörung, eine andere neurologische, psychiatrische oder sonstige Erkrankung, durch einen Medikamenteneffekt oder Substanzgebrauch zu erklären.

Eine weitere diagnostische Hilfe stellt der „REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire“ Fragebogen dar, welcher die Möglichkeit bietet, gezielt nach RBD Symptomen zu fragen und somit Patienten mit Verdacht auf RBD zu identifizieren und einer weiteren Diagnostik zur Diagnosesicherung zuzuführen [Stiasny-Kolster2007].

### **1.3.6. Differentialdiagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Die V-PSG und eine ausführliche Anamnese sind Voraussetzung für die Diagnose einer idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) und helfen wichtige Differentialdiagnosen oder eine sekundäre RBD auszuschließen.

Eine gründliche Medikamentenanamnese ist notwendig, da bestimmte Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, Serotonin- und Noradrenalin-reuptake-Inhibitoren aber auch Alkohol Symptome einer RBD auslösen können [GrandasF2004].

Zudem kann eine Reihe neurologischer Erkrankungen, welche den Hirnstamm mit einbeziehen, zu einer symptomatischen RBD führen. Hierzu zählen beispielsweise Hirnstamminfarkte oder Blutungen, Tumore oder entzündliche, demyelinisierende Läsionen [Fantini2005]. Ebenso kann ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom die RBD imitieren [IranzoA2005]. Ausgeschlossen werden müssen ferner schlafbezogene epileptische oder psychogene Anfälle. Nächtliche Panikattacken oder Parasomnien, welche nicht den REM-Schlaf betreffen sind mögliche weitere Differentialdiagnosen [NoachterS2000].

Außerdem wurde für eine Vielzahl weiterer neurologischer Erkrankungen ein gemeinsames Auftreten mit der RBD berichtet. Studien beschrieben RBD nicht nur in dem Zusammenhang mit einem M. Parkinson, sondern auch mit den anderen alpha-Synucleinopathien wie der Multisystematrophie und der Lewy bodie Demenz oder in Assoziation mit einer Narkolepsie [Boeve2007].

### **1.3.7. Therapie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Momentan stehen keine kausalen Therapieansätze für die REM-Schlaf-Verhaltensstörung zur Verfügung. Die zur Verfügung stehende Therapie ist rein symptomatisch.

Mittel der ersten Wahl ist das Benzodiazepin Clonazepam in einer niedrigen Dosierung (0,5 – 2 mg) zur Nacht. Clonazepam zeigt eine hohe Effektivität und geringe Nebenwirkungen. Auf eine mögliche Verschlechterung einer gleichzeitig bestehenden schlafbezogenen Atmungsstörung ist zu achten. Wenn Clonazepam eine unzureichende Wirkung zeigt oder kontraindiziert ist, stellt Melatonin eine Behandlungsalternative dar. Allerdings konnte bisher für keine Substanz der Wirksamkeitsnachweis in einer kontrollierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie erbracht werden.

### **1.3.8. Morbus Parkinson und die REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Der M. Parkinson und die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) stehen auf zweierlei Weise in einem engen Zusammenhang. Zum einen leidet etwa ein Drittel [Gagnon2002] der Patienten mit M. Parkinson an einer iRBD, zum anderen besteht für Patienten mit iRBD ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung eines M. Parkinson, wobei die Latenz zwischen dem Auftreten der iRBD und den ersten Symptomen des M. Parkinson Jahre bis Jahrzehnte betragen kann [Boeve2001][IranzoA2006].

Schenck und Kollegen berichten, dass bis zu 80% der Patienten, die initial unter einer iRBD litten, im weiteren Verlauf (nach einer durchschnittlichen Dauer von 20 Jahren) ein M. Parkinson oder ein Parkinson Syndrom mit Demenz entwickelten [IranzoA2013][SchenckCH2003][SchenckCH2013].

Andere Untersuchungen zeigen, dass iRBD Patienten bereits Veränderungen aufweisen, die auch bei Patienten mit einem M. Parkinson zu finden sind. Im präsynaptischen Dopamintransporter SPECT zeigen iRBD Patienten bereits eine verminderte Traceraufnahme im Striatum [Eisensehr2000][KimYK2010]. In der Riechtestung findet sich bei nahezu allen iRBD Patienten eine verminderte Riechfunktion [Stiasny-Kolster2005] und im transkraniellen Ultraschall zeigt eine Subgruppe der iRBD Patienten eine Hyperechogenität der Substantia nigra [RupprechtsS2013][StocknerH2009][Unger2008]. Neuropsychologische Testungen weisen auf eine Beeinträchtigung des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens und

das visuell-räumlichen Lernens hin. In autonomen Testungen findet man bei iRBD Patienten ähnlich wie bei Patienten mit M. Parkinson verminderte Pulsschwankungen während des Schlafes sowie Beeinträchtigungen in sympathischen und parasympathischen Funktionstests im Wachzustand [Fantini2005][Ferini-StrambiL1996].

Den möglichen pathoanatomischen Zusammenhang zwischen M. Parkinson und iRBD konnten post mortem Untersuchungen der Gehirne betroffener Patienten klären.

Uchiyama und Kollegen berichteten über Lewy Bodies im Locus coeruleus und der Substantia nigra bei einem Patienten mit iRBD ohne motorische Symptome des M. Parkinson [UchiyamaM1995]. Auch andere Studien fanden im Hirnstamm von iRBD Patienten Lewy Bodies und Lewy Neuriten [Lai2003].

Auch das pathoanatomische Modell von Braak bestätigt die Hypothese, dass die REM-Schlaf-Verhaltensstörung als ein präklinischer Marker für den M. Parkinson gesehen werden kann. Nach seinen neuropathologischen Befunden sind die Kerngebiete im kaudalen Hirnstamm (Medulla oblongata, Pons), welche wichtige Regulationszentren des REM-Schlafs darstellen, bereits zu einem sehr frühen (prämotorischen) Zeitpunkt des M. Parkinson befallen (Stadium 2)[BraakH2003].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die REM-Schlaf-Verhaltensstörung als ein frühes nicht-motorisches Symptom des M. Parkinson angesehen werden kann und ein Auftreten Jahre bis Jahrzehnte vor den typischen motorischen Parkinson Symptomen möglich ist.

## **1.4. Die Gastrointestinale Motilität**

Störungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts bei Patienten mit M. Parkinson betreffen das gesamte gastrointestinale System und können von Schluckstörungen bis hin zur Obstipation reichen. Störungen der Magenmotilität sind hier von besonderer Bedeutung, da zum einen im enterischen Nervensystem des Magens der Ausgangspunkt des neurodegenerativen Prozesses vermutet wird [HawkesCH2007], zum anderen in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung die Wirkung oral verabreichter Medikamente durch eine gestörte Magenentleerung beeinträchtigt werden kann.

### 1.4.1. Anatomie des Magens

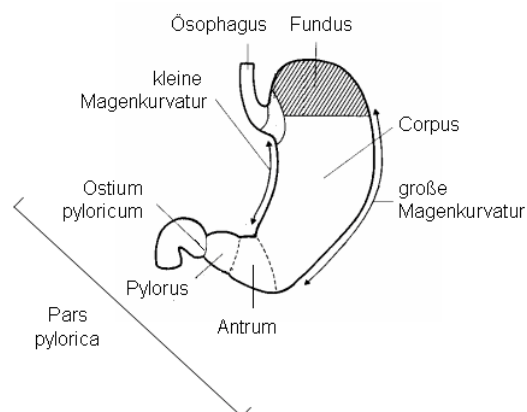
Primäre Aufgabe des Magens ist die Aufnahme, Durchmischung, Zerkleinerung und Entleerung des Speisebreis. Sein Fassungsvermögen beträgt etwa 1200 – 1600 cm<sup>3</sup>.

Anatomisch besteht der Magen aus verschiedenen Magenabschnitten: Fundus, Corpus, Antrum und Pylorus.

Histologisch ist die Schleimhaut des Magens in verschiedene Schichten gegliedert:

- Tunica mucosa
- Tela submucosa
- Tunica muscularis
- Tela subserosa
- Tunica serosa

Die **Tunica mucosa** gliedert sich weiter in die Lamina epithelialis mucosae (einschichtiges hochprismatisches Epithel), die Lamina propria mucosae mit den Magendrüsen sowie die Lamina muscularis mucosae, welche aus glatten Muskelzellen gebildet wird. Hierauf folgt die **Tela submucosa**, welches aus lockerem Bindegewebe besteht und den Plexus submucosus (Meissner-Plexus) enthält. Bei der **Tunica muscularis** handelt es sich um eine Schicht aus glatter Muskulatur (Striatum longitudinale und Striatum circulare), zwischen denen sich der Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) befindet. Die **Tunica serosa** ist die äußere Begrenzung des Magens [SchieblerTH2002].



**Abb. 1.2.:** Anatomie des Magens [SchieblerTH2002]

### 1.4.2. Physiologie der Magenentleerung

Die primären Aufgaben des Magens (Durchmischung, Zerkleinerung, Entleerung) sind wesentlich von der gastralen Motilität abhängig.

An der Regulation der physiologischen Magenentleerung sind folgende Regulationsmechanismen beteiligt: das vegetative Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus), das enterische Nervensystem (Meissner- und Auerbach-Plexus), nicht-adrenerge-nicht-cholinerge Fasern (NANC-Neurone), neuronale Reflexbögen sowie humorale Regelkreise.

Die parasympathische Innervation des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt), vom Magen über den Dünndarm bis hin zum proximalen Kolon erfolgt durch den Nervus vagus (N. vagus). Die allgemein-viszeromotorischen parasympathischen Efferenzen des N. vagus stammen aus dem dorsalen motorischen Vaguskern in der Medulla oblongata im unteren Hirnstamm und ziehen bis zu dem enterischen Nervensystem des GI-Trakts. Durch den Parasympathikus werden die peristaltischen Bewegungen des Magens stimuliert, die Sekretion von HCl und Magensaft erhöht, vermehrt Gastrin sezerniert und die Gefäße erweitert.

Sympathisch Innerviert wird der gesamte GI-Trakt über Fasern des Truncus sympathicus zu beiden Seiten der Wirbelsäule, dessen Nervenfasern primär in den prävertebralen Ganglien umgeschaltet werden und dann zu den Organen des GI-Trakts ziehen. Der Sympathikus hemmt die peristaltischen Bewegungen des Magens und verengt die versorgenden Gefäße.

Informationen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems gelangen zu dem enterischen Nervensystem des GI-Trakts. Dazu zählen der Meissner-Plexus und der Auerbach-Plexus. Sie sind für die Innervation der kleinen Muskeln der Submucosa und der Muscularis verantwortlich [CersosimoMG2008].

Zusätzlich nehmen gastrointestinale Hormone Einfluss auf die gastrale Motilität, welche durch endokrine Zellen in der Schleimhaut freigesetzt werden. Stimulatoren der glatten Muskulatur sind z.B. Cholecystokinin, Histamin, Motilin, Serotonin oder Ghrelin. Auf die Magenmotilität hemmend wirken Glukagon, Somatostatin und das vasoaktive intestinale Polypeptid.

### **1.4.3. Die Magenentleerung**

Nach der Durchmischung der Nahrungsbestandteile wird der Speisebrei (Chymus) zunächst im Magenreservoir gespeichert und durch die Magenpumpe zerkleinert. Die physiologische Verweildauer des Chymus im Magen bis zur Entleerung in das Duodenum beträgt im Durchschnitt 1-5 Stunden. Hierbei entspricht das Magenreservoir dem Fundus und dem oberen Corpusabschnitt, der distale Corpusabschnitt sowie das Antrum bilden die Magenpumpe.

Die Längs- und Ringmuskulatur des Magens weist rhythmische, langsame Wellen (slow-waves) mit einer Amplitude von 10-20 mV und einer Frequenz von 3-15/min auf. Durch erregende Neurotransmitter (z.B. Acetylcholin) entstehen, durch einen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zellen, rasch aufeinander folgende Aktionspotentiale (spike-waves), welche dann vor allem im distalen Magen phasische Kontraktionen auslösen.

Die Durchmischung des Chymus entsteht vor allem durch die rhythmischen Kontraktionen der Magenpumpe. Werden die rhythmischen Wellen durch eine Erregung durch Acetylcholin (durch das enterische Nervensystem und den N. vagus) stärker und erreichen eine geordnete Folge von phasischen Kontraktionen, so entsteht Peristaltik. Erreichen und kontrahieren diese peristaltischen Wellen das mittlere Antrum, der Pylorus ist geöffnet und das Duodenum relaxiert, so wird der Chymus in das Duodenum entleert [KlinkeR2001].

Eine verlangsamte Magenentleerung ist somit durch eine veränderte Funktion der verschiedenen Regulatoren zentral oder peripher zu erklären. Durch eine verminderte erregende Wirkung des Parasympathikus (N. vagus) kommt es zu einer reduzierten Aktivität der Magenpumpe. Ebenso kann die gastrale Entleerung durch ein Ungleichgewicht der humoralen Faktoren oder durch Veränderungen im enterischen Nervensystem gestört sein.

### **1.4.4. Epidemiologie gastrointestinaler Symptome bei Morbus Parkinson**

Bei bis zu 100 % der Patienten mit M. Parkinson lässt sich eine verzögerte Magenentleerung diagnostisch nachweisen [DjaldettiR1996][Pfeiffer2003], wohingegen daraus folgende klinische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, siehe 1.4.6.) nur bei 24–45% der Patienten zu finden sind [EdwardsLL1991]. Der

exzessive Speichelaustritt aus dem Mund als Symptom der verzögerten gastrointestinalen Motilität des oberen Gastrointestinaltrakts wird von 70-80% der Patienten mit M. Parkinson beschrieben [EdwardsLL1991]. Zusätzlich besteht bei 30-82% der Patienten eine Dysphagie. Objektivierbare Veränderungen ohne klinische Symptome sind noch häufiger: 74 – 97 % zeigen Veränderungen im Barium Breischluck [Pfeiffer2003]. Ebenso werden Symptome einer verzögerten Motilität des unteren Gastrointestinaltrakts beschrieben: 20-81% der Patienten mit M. Parkinson klagen über eine verminderte Stuhlfrequenz oder Obstipation [EdwardsLL1991][Martinez-Martin2007][Sakakibara2008].

#### **1.4.5. Pathogenese gastrointestinaler Symptome bei Morbus Parkinson**

Der pathophysiologische Mechanismus der gastrointestinalen Symptome bei Patienten mit M. Parkinson scheint eng mit dem eigentlichen neurodegenerativen Prozess zusammen zu hängen und multifaktorieller Genese zu sein.

Pathologische Veränderungen bei Patienten mit M. Parkinson lassen sich in Teilen des zentralen und peripheren autonomen Nervensystems sowie im enterischen Nervensystem (ENS) des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakt) nachweisen. In einer wechselseitigen Beziehung mit diesen nervalen Strukturen stehen die hormonellen Mechanismen, welche zusätzlich eine wesentliche Rolle in der Steuerung der gastrointestinalen Motilität spielen [CersosimoMG2008]. Ob dieser pathophysiologische Mechanismus bei Patienten mit M. Parkinson ebenfalls pathologische Veränderungen aufweist ist bisher nicht bekannt.

Als den möglichen Ausgangspunkt des neurodegenerativen Prozesses beschreibt die dual-hit Hypothese nach Hawkes direkt das ENS des GI-Trakts. Hier lassen sich bei klinisch symptomatischen Patienten mit der Diagnose M. Parkinson, aber auch bei nicht symptomatischen Individuen mit M. Parkinson (ohne motorische Symptome) typische Veränderungen im ENS im Sinne von Lewy bodies (LB) nachweisen [HawkesCH2007]. Bereits 1988 fanden Wakabayashi und Kollegen bei der Autopsie bei 7 von 7 Patienten mit M. Parkinson in allen Teilen des GI-Trakts, mit einem Maximum im unteren Ösophagus, LB in den Nervenzellen des ENS (Auerbach und Meissner Plexus). Histologisch unterschieden sich diese LB vor allem in Größe, Form und Aussehen kaum von den gefundenen LB in Strukturen des zentralen Nervensystems [WakabayashiK1988]. Der Großteil der LB fand sich nicht in den Tyrosin-Hydroxylase

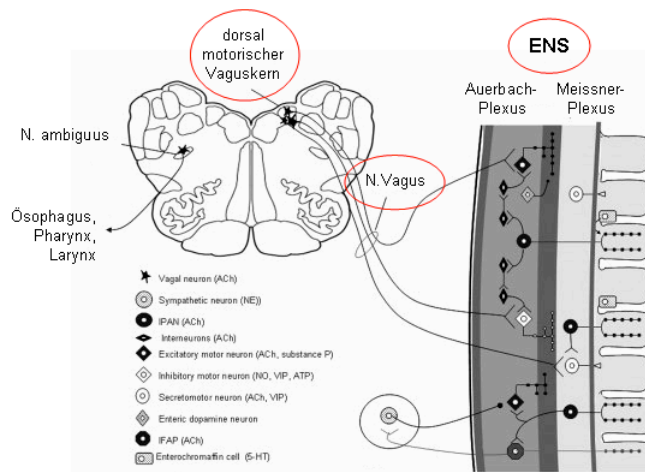


positiven dopaminergen Zellen des Verdauungstrakts, sondern in den Nervenzellen, welche das vasoaktiven intestinalen Polypeptids (VIP) exprimieren [WakabayashiK1993].

Verursacht werden könnten diese Veränderungen durch ein durch die Mucosa des GI-Trakts aufgenommenes und bisher unbekanntes Pathogen, welches daraufhin gemäß der nervalen parasympathischen Innervation durch einen retrograden axonalen Transport über den Nervus vagus zum dorsalen motorischen Vaguskern aufsteigt, und somit einen neurodegenerativen Prozess in Gang setzt.

Gemäß der Hypothese nach Braak lassen sich die ersten neuropathologischen Veränderungen in Form von LB bei Patienten mit M. Parkinson im dorsalen motorischen Vaguskern der Medulla oblongata nachweisen [BraakH2003]. Läsionen in dieser Region könnten zu einem Funktionsverlust des Kerngebietes und somit, über den Ausfall der parasympathischen Innervation, zu einer reduzierten gastrointestinale Motilität führen [Przuntek2004].

Hierzu passen die Ergebnisse einer Studie, welche zeigt, dass Patienten mit M. Parkinson eine ähnlich verlangsamte Magenentleerung wie Patienten nach einer Vagotomie aufweisen [Kaneoke1995].



**Abb. 1.3.:** Verbindung zwischen dem dorsalen motorischen Vaguskern über den Nervus vagus mit dem enterischen Nervensystem [BraakH2003]

Studien zeigen bei Patienten mit M. Parkinson und einer chronischen Obstipation bei 82% der untersuchten Probanden eine geringere Anzahl dopaminerge Neurone im myenterischen Plexus als bei anderen untersuchten Probandengruppen [SingaramC1995]. Diese Hydroxylase-positiven dopaminergen Zellen sind über den gesamten Verdauungskanal im ENS verteilt [AnlaufM2003] und könnten somit ebenfalls Einfluss auf die gastrointestinale Motilität nehmen. Dafür sprechen tierexperimentelle Versuche bei Ratten, in welchen Dopamin die Motilität des gesamten GI-Trakts inhibitorisch und exzitatorisch über verschiedene Dopaminrezeptoren beeinflusst [Tonini2004]. Warum ein Verlust der dopaminergen Neurone die Kontraktilität des GI-Trakts inhibiert und inwieweit andere humorale Faktoren eine Rolle in der Pathogenese der gastrointestinalen Symptome spielen ist bisher allerdings noch unklar [NataleG2008].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das genaue Zusammenspiel der nervalen und hormonellen Regulation der gastrointestinalen Motilität noch unzureichend geklärt ist. Nach dem heutigen Erkenntnisstand scheint vor allem die Einbeziehung der gastrointestinalen parasympathischen Strukturen (N. vagus) in den pathogenetischen Prozess des M. Parkinson eine Ursache für das Entstehen der klinischen gastrointestinalen Symptome zu sein. Läsionen im Bereich des dorsalen motorischen Vaguskern (DMNV) könnten die physiologische Funktion des N. vagus so beeinflussen, dass die sympathische Innervation des Magens überwiegen würde und dies zu einer verminderten Motilität führen könnte. Da sich LB in der Medulla oblongata und speziell im DMNV bereits im Stadium 1 nach Braak finden, lässt sich erklären, warum viele Patienten mit M. Parkinson bereits Jahre vor den typischen motorischen Symptomen (in der prämotorischen Phase) über gastrointestinale Symptome klagen.

Andere Erklärungen für die Zunahme der Prävalenz von gastrointestinalen Symptomen während der Erkrankung werden diskutiert. Hier könnten unter anderem Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten oder Änderungen in der täglichen Aktivität eine Rolle spielen. Auch die genauen Auswirkungen der Antiparkinson-Medikation an sich (die Verzögerung der Magenentleerung durch L-Dopa) oder über Auswirkungen der Nebenwirkungen der Medikation (anticholinerge Nebenwirkungen) sind unklar [EdwardsLL1991].

#### **1.4.6. Gastrointestinale Symptome bei Morbus Parkinson**

Als die häufigsten gastrointestinalen Symptome bei Patienten mit M. Parkinson werden vermehrter Speichelfluss, Dysphagie, Übelkeit, Obstipation und Probleme bei der Defäkation angegeben [EdwardsLL1991].

Eine gestörte gastrale Motilität kann zu Übelkeit und Erbrechen führen. Außerdem klagen die Patienten unter Umständen über ein frühes Sättigungsgefühl, ein Völlegefühl im Oberbauch, Bauchschmerzen oder über das Gefühl eines stark geblähten Bauches. Auf Grund dieser Symptomatik kann es vorkommen, dass Patienten mit M. Parkinson ihre Nahrungszufuhr so stark verringern, dass es zu einem deutlichen Gewichtsverlust bis hin zur Anorexie kommen kann [Pfeiffer2003].

Des Weiteren können Sodbrennen (durch einen gastroösophagealen Reflux), Dysphagie, Aufstoßen oder vermehrtes Luftschlucken auftreten. Diese Symptome der ösophagealen Dysfunktion werden durch eine verlangsamte Transitzeit, segmentale Spasmen und spontane Kontraktionen des proximalen Ösophagus hervorgerufen.

Andere Beschwerden werden vor allem durch eine abnehmende Dickdarmmotilität hervorgerufen. Häufig berichten Patienten über Obstipation oder über Schmerzen beim Stuhlgang. Schwerwiegendere Komplikation wie das Megacolon oder die Perforation kommen vor, sind aber eher selten. [Pfeiffer2003].

Einige Studien sehen eine Korrelation zwischen dem Schweregrad und der Dauer der Parkinson Erkrankung und der Schwere und Häufigkeit der gastrointestinalen Symptome [EdwardsLL1992][KroghK2008]. Im Gegensatz dazu belegen andere Untersuchungen, dass gastrointestinale Beschwerden den typischen motorischen Symptomen der Erkrankung um Jahre voraus gehen können [Abbott2007].

#### **1.4.7. Die Magenentleerung bei Patienten mit Morbus Parkinson**

Die Magenentleerung bei Patienten mit M. Parkinson ist bereits von unabhängigen Gruppen mit verschiedenen diagnostischen Tests untersucht worden. Bisher haben nur wenige Studien validierte Daten zur Messung der Magenentleerung mit Hilfe des <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtests (OAT) bei dieser Patientengruppe publiziert. Vor allem haben bisher nur wenige Studien klar zwischen neu erkrankten, nicht medikamentös therapierten und bereits seit vielen Jahren erkrankten und medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson unterschieden.

Bereits 2005 und 2006 veröffentlichten Götz und Kollegen Ergebnisse zur Magenentleerung mit Hilfe des OAT. Demnach zeigten 87,5 % und bis zu 97 % der untersuchten Patienten unter Therapie eine verzögerte Magenentleerung [GoetzeO2006][GoetzeO2005]. Keine Korrelation ließ sich zwischen der Magenentleerung und der Dauer der Erkrankung nachweisen, wohingegen vermutlich ein Zusammenhang zwischen der Magenentleerung und dem Schweregrad der Erkrankung zu bestehen scheint [GoetzeO2005].

Diese Ergebnisse zeigen sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien, in welchen mit Hilfe der Szintigrafie eine verlangsamte Magenentleerung bei Patienten mit M. Parkinson nachgewiesen werden konnte [Thomaidis2005].

Da in den bisherigen Studien die Subgruppe der unbehandelten Patienten mit M. Parkinson eine verlangsamte Magenentleerung aufweist, lässt dies die Schlussfolgerung zu, dass bei Patienten mit M. Parkinson eine verzögerte Magenentleerung unabhängig von einer bereits bestehende medikamentösen dopaminergen Therapie auftreten kann und unterstützt die Vermutung, dass der zugrunde liegende pathologische Prozess eine wichtige Rolle in den Veränderungen der Magenmotilität spielt. Hardoff und Kollegen untersuchten 2001 die Magenentleerung mit Hilfe der Szintigrafie bei 30 unbehandelten Patienten mit M. Parkinson, 23 behandelten Patienten und 22 gesunden Kontrollpersonen. Die Gruppe der unbehandelten Patienten zeigt eine signifikant langsamere Magenentleerung als die Kontrollgruppe. Patienten, welche erst über einen kurzen Zeitraum mit L-Dopa behandelt wurden, zeigten eine noch langsamere Entleerungszeit im Vergleich zu unbehandelte Patienten. Ein Schwachpunkt dieser Studie ist allerdings, dass die Patienten mit M. Parkinson ihre dopaminerge Therapie eine Stunde vor der Untersuchung einnehmen konnten, um ihre Mobilität zu verbessern. Da allerdings bekannt ist, dass L-Dopa die Magenentleerung beeinflusst [RobertsonDR1992], kann nicht differenziert werden, ob die gemessene verzögerte Magenentleerung ein Resultat der Einbeziehung des Gastrointestinal-Trakts (GI-Trakts) in den pathoanatomischen Prozess der Parkinson Erkrankung oder ein L-Dopa Effekt ist. Hingegen können Patienten mit einer bereits über einen längeren Zeitraum bestehenden, medikamentösen Therapie eine wieder deutlich schnellere Entleerung wie neu eingestellte Patienten zeigen. Der genaue Mechanismus dieses Phänomens ist bisher unklar. Hardoff und Kollegen schlagen eine Beeinflussung der Funktion des dorsalen Vaguskern durch eine lange L-Dopa Therapie vor [HardoffR2001].

Bislang ist wenig über die Magenentleerung in sehr frühen, unbehandelten Stadien des M. Parkinson bekannt.

Die Stärke unserer Studie liegt darin, dass vier definierte Probandengruppen in unterschiedlichen Stadien des M. Parkinson untersucht wurden. Der Einfluss der dopaminergen Therapie auf die Ergebnisse der eingesetzten Tests wurde minimiert, indem die eingeschlossenen Patienten ihre letzte Antiparkinson Medikation am Abend zuvor einnahmen und nach der durchschnittlichen Halbwertszeit der Medikamente keine dopaminerge Wirkung mehr vorhanden sein sollte. Für mittelfristige oder Langzeiteffekt kontrolliert dieser Ansatz jedoch nicht.

#### **1.4.8. Die Magenentleerung bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung**

Bisher gibt es keine Studien über die Magenentleerung bei Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD).

Schlüsselregionen in der Pathogenese der RBD liegen im pontinen Tegmentum. An Kernen des Hirnstamms scheinen unter anderem der Locus coeruleus, der Nucleus subcoeruleus und der pedunculopontine Nucleus eine wichtige Rolle zu spielen. Entsprechend dem pathoanatomischen Stufenmodell nach Braak zeigen diese Kernregionen schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt (im Stadium 2) des M. Parkinson pathologische Veränderungen im Sinne von Lewy bodies (LB). Dementsprechend ist zu erwarten, dass typische RBD Symptome im prämotorischen Stadium 2 auftreten, gastrointestinale Symptome durch die Beteiligung des dorsal motorischen Vagus Kern (DMNV) aber unter Umständen schon zu einem früheren Zeitpunkt (Stadium 1). Geht man von einem regelhaft ablaufenden Kontinuum des neurodegenerativen Prozesses aus, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass bei RBD Patienten bereits Veränderungen der gastrointestinalen Motilität nachweisbar sein müssten. Diese Hypothese wird versucht in der vorliegenden Studie zu erörtern.

#### **1.4.9. Magenentleerung und die Bedeutung für den Patienten**

Eine verzögerte Magenentleerung kann zu oben genannten klinischen Symptomen führen, welche die Patienten als sehr störend und belastend empfinden und in der Folge die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen.

Vor allem diejenigen nicht-motorischen Symptome, welche nicht auf die dopaminerge Therapie ansprechen, worunter auch Störungen der Magen-Darm-Funktion fallen, werden von den Patienten als besonders belastend empfunden. Bis zu 64% der Patienten klagen über eine kleine und bis zu 29% über eine große bis sehr große Beeinträchtigung [MagerkurthC2005].

#### **1.4.10. Magenentleerung und die Bedeutung für die Therapie**

Eine verzögerte Magenentleerung kann die Pharmakokinetik eines oral verabreichten Medikaments beeinflussen.

Ist die Magenentleerung verlangsamt, so wird das Medikament verzögert in das Duodenum weiter transportiert, es kommt zu einer verzögerten Resorption und somit zu einem verzögerten Anfluten des Medikaments im Blut und zu veränderten Plasmaspiegeln. Durch diese Änderung der Bioverfügbarkeit und der Plasmaspiegel werden die Zufuhr zum Gehirn und somit auch die motorische Antwort beeinflusst [MuellerT2006].

Vor allem in der dopaminergen Therapie des M. Parkinson spielt die regelmäßige Einnahme der dopaminergen Medikamente eine entscheidende Rolle, da Plasmaschwankungen möglichst vermieden werden sollten, um die damit verbundene Wirkungsfluktuationen zu vermeiden. Bestätigt wird diese Annahme durch Studien, welche zeigen, dass vor allem Patienten mit motorischen Fluktuationen eine verzögerte Magenentleerung aufweisen [DjaldettiR1996].

Sehr effektive Kontraktionen des Magens erzeugen einen ähnlichen Effekt. Durch den zu schnellen Transport des Medikaments in das Duodenum werden schneller höhere Plasmaspiegel erreicht, wodurch ebenfalls unerwartete Plasmaschwankungen und somit ebenfalls Wirkungsfluktuationen auftreten können.

Eine andere Erklärung für das gehäufte Auftreten motorischer Fluktuationen bei Patienten mit einer verzögerten Magenentleerung ist das Vorhandensein der Dopamin-Decarboxylase in der Mucosa des Darms. Kommt es zu einer Retention von Levodopa im Magen so wird es zu Dopamin umgewandelt, kann so nicht mehr im Dünndarm resorbiert werden und wirkt vor Ort prokinetisch um somit auch motorische Änderungen hervorzurufen [Pfeiffer2003].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bioverfügbarkeit und somit der Erfolg einer oralen L-Dopa Therapie von einer normalen Magenentleerung abhängt, da stabile

Plasmakonzentrationen zu einer Reduktion der motorischen Fluktuationen führen könnten. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien kann durch die Umgehung des gastroduodenalen Transports mittels L-Dopa Gabe über eine Jejunalsonde die motorische Beschwerdesymptomatik verbessert werden.

#### **1.4.11. Diagnostik der verzögerten Magenentleerung**

Eine Abnahme der Magenmotilität oder eine verlangsamte Magenentleerung lässt sich mit verschiedenen diagnostischen Methoden nachweisen. Unterteilen kann man die Vielzahl der Methoden in invasive und nicht-invasive Untersuchungstechniken.

Der <sup>13</sup>C-**Octanoat-Atemtest** (OAT) ist eine nicht-invasive und nicht-radioaktive indirekte Methode zur Bestimmung der Magenentleerung für feste Nahrung. Auch zur Bestimmung der Magenentleerungszeit bei fortgeschrittenen Patienten mit M. Parkinson ist der Test geeignet, da ununterdrückbare Bewegungen einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Der <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest hat sich inzwischen als ein bewährter nicht-invasiver und einfacher Test für die Bestimmung der Magenentleerungszeit für feste Nahrung durchgesetzt und wird in verschiedenen klinischen Studien aber auch in der klinischen Routinediagnostik eingesetzt [GhoosYF1993][MaesBD1994].

Zuvor galt lange Jahre die **Szintigrafie** als die Standardmethode zur Bestimmung der Magenentleerungszeit. Hierfür erhalten die Patienten vor der Untersuchung eine radioaktiv markierte Testmahlzeit. Danach werden über einen Zeitraum von 120 Minuten mit Hilfe einer Gammakamera Bilder aufgenommen. Bewegungen des Patienten während der Untersuchung können jedoch die Ergebnisse verfälschen und sollten daher möglichst vermieden werden. Somit erscheint die Szintigrafie nicht geeignet für Patienten mit einem M. Parkinson in einem fortgeschrittenen Stadium mit Dyskinesien. Ein weiterer Nachteil ist die Strahlenbelastung für den Patienten und die teure und aufwendige Technik [MeyerJH1983].

Ein elektrophysiologisches Messverfahren zur Bestimmung der Magenmotilität ist die **Elektrogastrographie** (EGG). Mit ihr bestimmt man die myoelektrische Aktivität des Magens und erhält Informationen über die Frequenz und die relative Amplitude der antralen Kontraktionen [RossiZ2005]. Nach dem Trinken von kaltem Wasser bis zu einem Völlegefühl werden mittels Hautelektroden die elektrischen Signale abgeleitet. Bis zu 75% der Patienten mit M. Parkinson zeigen Dysrhythmien [Krygowska-

WajsA2000][Chen2005], welche zu einer verringerten Magenmotilität führen [NaftaliT2005]. Auf Grund ihrer störanfälligen Registrierung und der lediglich indirekten Information über die Magenentleerung hat sich diese Methode zur Bestimmung der Magenentleerungszeit nicht durchgesetzt.

Eine weitere und neuere Methode zur Untersuchung der Magenentleerung ist die **Magnet-Resonanz-Tomographie** (MRT). Hierbei handelt es sich ebenfalls um ein nicht-invasives und gut reproduzierbares Verfahren. Im Gegensatz zur Szintigraphie handelt es sich hierbei um eine strahlenfreie Bildgebung. Der Vorteil gegenüber des OAT besteht in dem geringeren Zeitaufwand. Zusätzlich lässt sich mit Hilfe der MRT nicht nur eine Aussage über die Geschwindigkeit der Magenentleerung, sondern auch über den zugrunde liegenden Mechanismus (z.B. Frequenz und Amplitude der peristaltischen Wellen) machen [UngerMM2010].

#### 1.4.12. Therapie gastrointestinaler Symptome

Die Behandlung einer Gastroparese sollte zunächst konservativ versucht werden. Kleinere und häufigere Mahlzeiten mit wenig Fett können die Symptome lindern. Domperidon, ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist welcher ausschließlich peripher wirkt, verbessert subjektiv und objektiv die gastrointestinalen Symptome. Der Serotoninrezeptor-Antagonist Cisapride wirkt prokinetisch, ist aber kardiotoxisch und kann die motorische Beschwerdesymptomatik verschlechtern. Erythromycin als Motilin-Agonist wirkt ebenfalls prokinetisch, ist aber bisher bei Patienten mit M. Parkinson unzureichend untersucht [Pfeiffer2003].

Das Optimieren der dopaminergen Therapie verbessert möglicherweise die Dysphagie und somit das zugrunde liegende Problem des exzessiven Speichelflusses. Aber auch Kaugummis, Drops oder eine Sprachtherapie können den Schluckakt anregen. Daneben gibt es andere medikamentöse Behandlungsverfahren, welche auf Grund ihrer Nebenwirkungen eher seltener zum Einsatz kommen. Dazu gehören eine anticholinerge Medikation, die Applikation von 1%igem Atropin oder die Injektion von Botulinum Toxin A [Pfeiffer2003].

Protonenpumpen-Inhibitoren helfen gegen Symptome eines gastroösophagealen Reflux. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine ballaststoffreiche Ernährung und körperliche Aktivität sind effektive Behandlungsmethoden, welche eine Obstipation verbessern



können. Sind diese konservativen Therapiemethoden nicht hilfreich, hat sich die Therapie mit Polyethylenglykol (Macrogol) bewährt [Expertengruppe2008].

## **1.5. Die gastrale hormonelle Regulation am Beispiel von Ghrelin**

An der Regulation der gastrointestinalen Motilität spielt neben der sympathischen und parasympathischen Innervation auch die neuroendokrine Regulation eine entscheidende Rolle.

Neben den Neurotransmittern Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Glutamat, 5-Hydroxytryptamin sind noch viele andere Neurotransmitter und Hormone in die gastrointestinale Funktionsregulation involviert. Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Neuropeptid Y, Stickoxid, Motilin, Galanin, Adenosintriphosphat, Substanz P, Somatostatin, Cholezystokinin (CCK), Ghrelin und das Pankreatische Polypeptid (PP) sind nur einige Beispiele für diese Botenstoffe, welche im enterischen Nervensystem identifiziert worden konnten [NataleG2008].

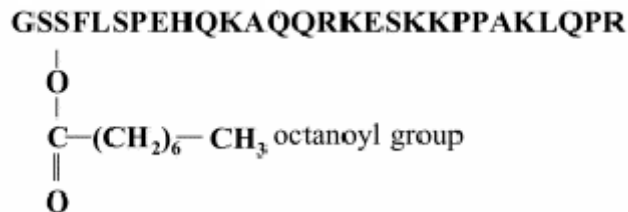
Das genaue Zusammenspiel dieser Hormone und Neuropeptide ist bisher nicht vollkommen geklärt. Einige Hormone scheinen eine vorwiegend aktivierende, andere eine vorwiegend inhibierende Wirkung auf die Darmmotilität auszuüben. Während Ghrelin und Motilin prokinetisch wirken, üben PP und CCK eher hemmende Einflüsse auf die Magenentleerung aus [DornonvilleDeLaCourC2004][Schmidt2005][YoungA2005].

### **1.5.1. Das Peptidhormon Ghrelin**

Kojima und Kollegen beschreiben 1999 erstmals das Peptidhormon Ghrelin. Ghrelin ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Hormon, welches ein endogener Ligand für den G-Protein gekoppelten growth hormone secretagogue Rezeptor Typ 1a (GHS-R 1a) ist. Es wird vor allem in der Magenschleimhaut und im Hypothalamus synthetisiert und gelangt über das Blut zur Hypophyse, wo es die growth hormone (GH) Sekretion stimuliert [Kojima1999].

Als Ghrelin produzierende Zellen sind die X/A-like Zellen der Magendrüsen identifiziert worden, welche vor allem im Magenfundus liegen [Date2000]. Ghrelin-

mRNA und Rezeptoren befindet sich aber auch im Hypothalamus, in der vorderen Hypophyse, in Tumoren (z.B. Hypophysenadenom, neuroendokrine Tumore) oder in anderen Organen (Lunge, Plazenta, Hoden, Niere, Schilddrüse, Pankreas, Myokard, Milz usw.)[Korbonits2004].



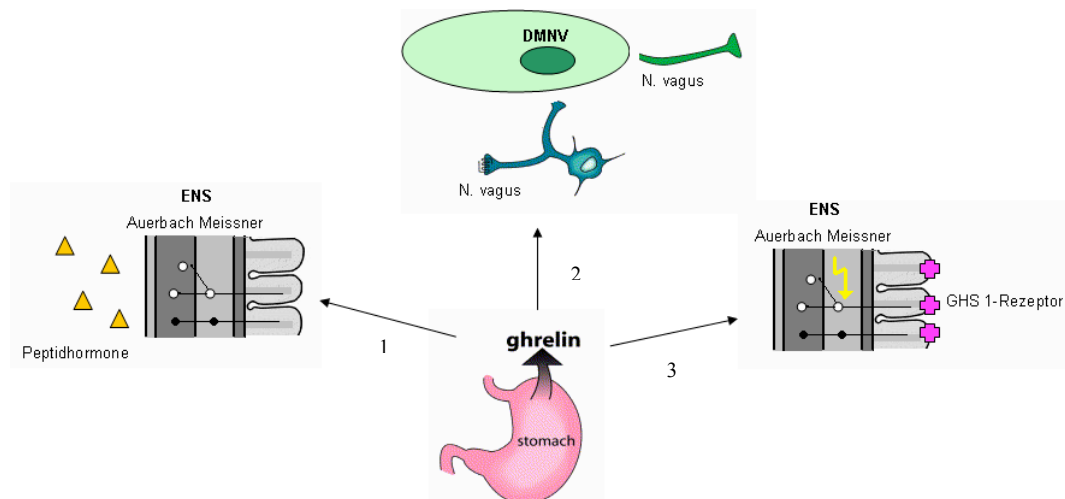
**Abb. 1.4.:** Proteinstruktur Ghrelin [Korbonits2004]

Die Rezeptoren im Magen befinden sich vor allem in dem myenterischen Plexus des enterischen Nervensystems [PeetersTL2003] und in den vagalen afferenten Neuronen in Fundus, Antrum und Korpus [Andrews2002][Levin2006]. Zentral befinden sie sich ferner in der Substantia nigra pars compacta, im ventralen Tegmentum, in den Raphe Kernen, im Ammans horn und dem Gyrus dentalis, im Nucleus ambiguus, im dorsalen Vaguskomplex (Area postrema, in Kernen des Traktus solitarius und im dorsalen motorischen Vagus kern), im Nucleus pedunculopontine und magnocellulare und im Nucleus Edinger-Westphal [Zigman2006].

### 1.5.2. Die Regulation der gastralen Motilität durch Ghrelin

Über welchen Mechanismus Ghrelin die Magenentleerung beeinflusst ist bisher nicht vollständig bekannt. Drei mögliche Wege werden diskutiert.

Ghrelin GHS-1 Rezeptoren werden gastral im enterischen Nervensystem im Corpus, Antrum und Fundus des Magens beschrieben [Date2000][XuL2005]. Somit ist ein möglicher Mechanismus die direkte Stimulation dieser Rezeptoren, welche wiederum direkt die Magenmotilität beeinflussen.



**Abb. 1.5.: Wirkungsweisen von Ghrelin auf die gastrale Motilität**

1. Ausschüttung von anderen Peptidhormonen, 2. Stimulation vagaler Rezeptoren, 3. direkte Stimulation gastrale GHS-1 Rezeptoren

Eine weitere Möglichkeit ist die Stimulation über Rezeptoren der gastralen Nervenendigungen des Nervus vagus. Über die vagalen Afferenzen, welche bis zum dorsalen motorischen Vagus im unteren Hirnstamm ziehen, wird durch die Stimulation der Parasympathikus aktiviert und die gastrale Motilität gesteigert.

Eine weitere diskutierte Möglichkeit ist das Beeinflussung über die Ausschüttung von anderen Peptidhormonen über das enterische Nervensystem, welche die Magenentleerung ebenfalls steigern [Levin2006][PeetersTL2003].

### 1.5.3. Ghrelin und die gastrointestinale Motilität

Die intravenöse Applikation von Ghrelin fördert die Magenentleerung [AsakawaA2001][DornonvilledelaCourC2004][Masuda2000][Tack2005]. Diese Beschleunigung zeigt sich nicht nur bei Gesunden sondern auch bei Patienten mit idiopathischer oder diabetischer Gastroparese [Levin2006]. Die Steigerung der gastrointestinalen Motilität scheint vor allem ein Effekt über die Stimulation des enterischen Nervensystems und des Nervus vagus zu sein [Levin2006]. Dass Ghrelin und die vagale Kontrolle der Magenfunktion in einem engen Zusammenhang stehen, zeigen verschiedene Studien.

Nach der Gabe von Atropin oder nach einer Vagotomie führt die i.v. Injektion von Ghrelin nicht mehr zu einem prokinetischen Effekt. Ebenso lässt sich hier kein typischer, durch Hunger induzierter Ghrelin-Anstieg nachweisen [Masuda2000][Williams2003]. Dies lässt die Vermutung zu, dass ein hoher vagaler Tonus für den Anstieg von Ghrelin etwa eine Stunde nach dem Essen mitverantwortlich ist [Korbonits2004].

Ebenso zeigt sich nach direkter Injektion von Ghrelin in den dorsalen Vagus Kernkomplex eine deutliche Zunahme der Nahrungszufuhr, was die zentrale Rolle des dorsalen Vagus Kern widerspiegelt [Faulconbridge2003]. Eine Steigerung der gastrointestinalen Motilität durch Ghrelin ist somit nicht nur von einem hohen vagalen Tonus sondern auch von einem intakten Nervus vagus und Vagus-Kernkomplex abhängig [HellstroemPM2009]. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse, die bei Ratten keine Veränderung der basalen Ghrelinwerte nach Vagotomie zeigen [Williams2003].

Andere Studien an Ratten konnten nachweisen, dass eine verlangsamte Magenentleerung mit einer abnehmenden postprandialen antropylorischen Koordination einhergeht. Hohe Ghrelin Konzentrationen fördern eben diese Koordination und beschleunigen somit die Magenentleerung [Ariga2008].

Bei Patienten mit einer bekannten Gastroparese zeigen sich im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen veränderte Serumkonzentrationen von Ghrelin oder veränderte Ghrelin Schwankungen im Blut.

Normalerweise verändert sich die zirkulierende Serumkonzentration von Ghrelin im Laufe des Tages. Hohe Konzentrationen lassen sich während des Fastens und kurz vor der Nahrungsaufnahme feststellen. Etwa innerhalb einer Stunde nach dem Essen fällt die Serumkonzentration wieder ab [Cummings2001][Korbonits2004]. Der präprandiale Anstieg und der postprandiale Abfall spiegeln die Rolle des Ghrelin in der Magenentleerung und in der Nahrungsaufnahme wieder. Hohe Werte finden sich während Hungerphasen, wohingegen bei Sättigung die Ghrelin Werte abfallen. Nach etwa einer Stunde tritt langsam ein erneutes Hungergefühl auf, und der Magen beginnt sich schneller zu Entleeren, was durch einen Anstieg der Ghrelin Konzentration bewirkt wird.

Anders bei Patienten mit Gastroparese. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekannter diabetischer Gastroparese zeigen sich signifikant geringere Serumkonzentrationen von Ghrelin und ein Verlust dieses typischen Rhythmus der

Ghrelin Ausschüttung [Gaddipati2006]. Der signifikante Ghrelin-Abfall nach dem Essen ist bei Patienten mit Gastroparese nicht mehr nachweisbar [Harsch2009] und die Serumkonzentrationen verbleiben auf einem ähnlichen Niveau wie ohne Nahrungsaufnahme [Ariga2008].

Shindo und Kollegen untersuchten den Zusammenhang von Ghrelin und der Magenentleerung bei Patienten mit einem postprandialen Völlegefühl (postprandial distress syndrome, PDS). Diese PDS Patienten zeigen ebenfalls eine signifikant inverse Beziehung zwischen Ghrelin und der Magenentleerung, was bedeutet, dass sich bei den Probanden mit einer verzögerten Magenentleerung auch geringere Serumkonzentrationen von Ghrelin und geringere Konzentrationsschwankungen nachweisen lassen [ShindoT2009].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich bei Patienten mit einer Gastroparese verschiedener Ätiologie, veränderte Serumkonzentrationen von Ghrelin zeigen und es zu einer Änderung der typischen prä- und postprandialen Ghrelin Schwankungen kommt.

#### **1.5.4. Weitere Funktionen von Ghrelin**

Neben einer Beschleunigung der Magenentleerung sind verschiedene weitere Funktionen des Peptidhormons Ghrelin bekannt.

Ghrelin ist das einzig bekannte Appetit-stimulierende Hormon. Die intravenöse Gabe von Ghrelin steigert deutlich das Hungergefühl. Dieses induziert in Ratten eine Gewichtszunahme durch die Stimulation der Nahrungszufuhr [Cummings2001][Levin2006]. Umgekehrt führt die Nahrungsaufnahme zu einer signifikanten Abnahme der Serumkonzentration von Ghrelin [TschoepM2001].

Steigende oder hohe Serumkonzentrationen von Ghrelin zeigen sich beim Fasten, bei einem geringen Body mass index (BMI), bei einem Hyperthyreoidismus oder bei Hypertension sowie nach der Gabe von Testosteron. Hohe Konzentrationen bewirken wiederum einen Anstieg von ACTH, Prolactin und Cortison sowohl beim Erwachsenen [PeetersTL2006], als auch in der kindlichen Plazenta, wodurch eine Rolle im fetalen Wachstum möglich wäre. Außerdem scheinen hohe Konzentrationen von Ghrelin einen angstausslösenden Effekt zu haben.

Fallende oder geringe Konzentrationen lassen sich nach dem Essen, bei einem hohen Body mass Index (BMI), nach der Gabe von Glucose, Insulin, Somatostatin oder GH

oder bei Patienten mit obstruktiven Schlaf Apnoe Syndrom oder Nierenerkrankungen nachweisen [Korbonits2004].

Der Zusammenhang zwischen Ghrelin und Insulin wird invers diskutiert. Einige Studien zeigen, dass hohe Konzentrationen von Ghrelin die exokrine Pankreas Sekretion erhöhen und dass andererseits hohe Insulin Werte die Ghrelin Sekretion inhibieren. Andere Studien konnten hingegen keinen Zusammenhang nachweisen [Korbonits2004]. Ghrelin zeigt ebenfalls kardiovaskuläre Effekte. Es reduziert die Nachlast des Herzens und steigert den kardialen Auswurf durch Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ohne eine Zunahme der Pulsfrequenz zu bewirken [Nagaya2001]. Außerdem kommt es zu einem Blutdruckabfall durch Vasodilatation [Korbonits2004]. Durch die Inhibierung der sympathischen Aktivität und die Stimulation der parasympathischen Aktivität übt Ghrelin auch ganz allgemein Wirkungen auf das autonome Nervensystem aus [Korbonits2004].

Ghrelin zeigt eine zirkadiane Rhythmik. Eine Zunahme der Konzentration von Ghrelin zeigt sich in der Nacht und ein Abfall in den Morgenstunden. In welchem Ausmaß Ghrelin möglicherweise Einfluss auf den Schlaf oder der Schlaf Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Ghrelin nimmt ist nicht geklärt. Nach Schlafentzug entfällt der Abfall vor dem Frühstück [Dzaja2004]. Die steigenden Konzentrationen von Ghrelin während des ersten Teils der Nacht korrelieren mit dem Peak der GHRH Sekretion. GHRH ist Teil des hypothalamischen Netzwerkes, welches den physiologischen Non-REM-Schlaf (NREM) reguliert. Außerdem ist von Ghrelin bekannt, dass es den NREM Schlaf fördert, und zu einer Abnahme des REM-Schlafs bei jungen Männern führt [Bodosi2004][KlugeM2008].

Betrachtet man die verschiedensten Funktionen von Ghrelin, so liegt die Vermutung nahe, dass Ghrelin-Agonisten in der Zukunft als Erfolg versprechende Therapieoptionen bei Patienten mit diabetischer oder idiopathischer Gastroparese, mit postoperativem Ileus, bei Opiat induzierter Darmproblemen oder bei chronischer Obstipation eingesetzt werden könnten [Charoenthongtrakul2009]. Ebenso profitieren könnten Patienten mit Tumorkachexie oder Anorexie und kardialer Dysfunktion. Ghrelin-Antagonisten könnten dagegen hilfreiche Medikamente in der Adipositas Therapie sein [PeetersTL2006].

### **1.5.5. Ghrelin und Morbus Parkinson**

Verschiedene Zusammenhänge sind zwischen Ghrelin und Morbus Parkinson denkbar. Ghrelin beeinflusst die Magenentleerung auf unterschiedlichen Ebenen und durch unterschiedliche Strukturen des enterischen und zentralen Nervensystems, welche auch eine entscheidende Rolle in den verschiedenen pathoanatomischen Stadien bei M. Parkinson spielen. Ghrelin mRNA oder Rezeptoren konnten in einigen dieser wesentlichen Strukturen identifiziert werden. In der Ratte konnte nachgewiesen werden, dass dopaminproduzierende Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra Ghrelin-Rezeptoren koexprimieren [Zigman2006]. Doch auch in den Strukturen, welche Braak primär in der Pathogenese des M. Parkinson betroffen sieht, konnten Rezeptoren nachgewiesen werden. Sie befinden sich ebenfalls im enterischen Nervensystem des Gastrointestinaltrakts, in den Afferenzen des Nervus Vagus und im dorsalen motorischen Vaguskern [Andrews2002].

Wenn man nun davon ausgeht, dass der dorsale motorische Vaguskern auch schon bei Patienten ohne motorische Parkinson Symptome und bei Patienten mit RBD in den Krankheitsprozess involviert ist, so stellt sich die Frage, ob sich in so frühen Stadien auch schon Veränderungen der Serumkonzentrationen von Ghrelin oder Änderungen in der pulsatischen Sekretion zeigen müssten.

Eine Gastroparese kann diabetisch, idiopathisch, postoperativ oder neurologisch bedingt sein. Hierbei kann der M. Parkinson eine der möglichen neurologischen Ursachen sein. Bisherige Studien zeigen bei Patienten mit anderen Formen einer Gastroparese veränderte Serumkonzentrationen von Ghrelin. Doch bisher sind bei Patienten mit M. Parkinson keine Studien durchgeführt worden, um einen Zusammenhang der Gastroparese und Ghrelin untersuchen zu können. Dieser Zusammenhang scheint vor allem auf Grund der prokinetischen Wirkung von Ghrelin und der bekannten verlangsamten Magenentleerung bei Patienten mit M. Parkinson möglich.

Ebenfalls beeinflusst Ghrelin viele mit M. Parkinson assoziierte nicht-motorische Symptome (z.B. Depressionen [Lutter2008]).

Auf zellulärer Ebene wirkt Ghrelin sowohl antiinflammatorisch als auch als Antioxidant [HouY2009]. Eine entscheidende Rolle in der Auslösung des Zelltodes bei M. Parkinson spielen unter anderem oxidativer Stress, freie Radikale und proinflammatorische Zytokine. Mehrere Studiengruppen untersuchten an Mausmodellen

die Frage, ob Antioxidantien wie Ghrelin vor oxidativem Stress schützen und somit eine Neurodegeneration der dopaminergen Neurone aufgehalten werden kann.

Das Neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) zerstört bei Mäusen die dopaminergen Zellen der Substantia nigra und kann somit in vivo klinisch als auch pathoanatomisch ein Parkinson Syndrom induzieren. Die intraperitoneale Gabe von Ghrelin verhindert in den bisher durchgeführten Studien sowohl den MPTP-induzierten Zellverlust als auch die biochemischen Veränderungen der Substantia nigra, indem es eine Zunahme der proinflammatorischen Zytokine inhibiert. Auch die motorisch induzierten Dysfunktionen der mit MPTP behandelten Mäuse verbessern sich nach der Gabe von Ghrelin. Somit lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Ghrelin neuroprotektive Effekte auf die dopaminergen Neurone der Substantia nigra aufweist [JiangH2008][LiuLi2009][Moon2009] und eine verminderte Ghrelin Produktion oder Sekretion eine Prädisposition für eine nigrostriatale dopaminerge Dysfunktion darstellt [AndrewsZB2009].

## **1.6. Zielsetzung**

Gastrale Veränderungen sind, als ein Beispiel der nicht-motorische Symptome seit langem bei Patienten mit M. Parkinson bekannt. Einige Fragen sind allerdings bisher nicht eindeutig geklärt. So ist zum Beispiel nicht bekannt, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung gastrale Veränderungen auftreten und welche Rolle gastrale humorale Veränderungen in der Symptomatik als auch in der Pathogenese der Veränderungen spielen.

In der vorliegenden Arbeit soll die Magenentleerungsgeschwindigkeit mit einem etablierten diagnostischen Test, dem <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest in vier definierten Probandenkollektiven (gesunde Kontrollpersonen, Patienten mit iRBD, nicht medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson und medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson) untersucht werden. Außerdem soll herausgefunden werden, ob bei Patienten mit M. Parkinson auch die neuroendokrine Regulation der Magenentleerung Veränderungen aufweist.

Bisher ist nicht bekannt, zu welchen Zeitpunkten der Erkrankung sich Veränderungen der Motilität des Magens zeigen, das heißt ob bereits neu diagnostizierte und



untherapierte Patienten mit M. Parkinson (de novo Patienten) eine verzögerte Magenentleerung aufweisen. Auf der Grundlage der pathoanatomischen Erkenntnisse nach Braak stellen wir die Hypothese auf, dass bereits neu diagnostizierte Patienten in einem sehr frühen Stadium des M. Parkinson eine verzögerte Magenentleerung aufweisen müssten.

Mit dem heutigen Wissen, dass die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) eine Vorstufe des M. Parkinson sein kann, ist nun interessant, ob bereits bei RBD Patienten, die bisher keinerlei motorische Symptome eines M. Parkinson aufweisen, schon Veränderungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts zeigen. Da nach Braak der dorsal motorische Vaguskern (DMVN) bereits vor den REM-Schlaf regulierenden Kerngebieten Veränderungen in Form von Lewy bodies (LB) aufweist, müssten sich hypothetisch bereits bei RBD Patienten Veränderungen in der gastralen Motilität nachweisen lassen.

Eine weitere Hypothese, welche geprüft werden soll ist die Frage, ob es bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit und des Schweregrades von Magenentleerungsstörungen ein Kontinuum zwischen RBD-, de novo- und medikamentös therapierten Patientin mit M. Parkinson gibt. Trifft diese Hypothese zu, so müssten Patienten aus letzter Gruppe am schwersten und Patienten mit RBD am wenigsten betroffen sind. Ebenfalls ungeklärt ist die Frage, inwieweit die medikamentöse Behandlung als Ursache für die verzögerte Magenentleerung gesehen werden kann.

Bisher nicht geklärt ist die Frage, inwieweit gastrale humorale Veränderungen eine Rolle spielen. Im Wesentlichen soll in dieser Arbeit, auf Grund der vielen möglichen Zusammenhänge, die Kinetik des prokinetischen Peptidhormons Ghrelin bei M. Parkinson untersucht werden. Neue Untersuchungen lassen uns die Hypothese aufstellen, dass die Ghrelin Sekretion bei Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verändert sein müsste, und somit wesentlich an der Ätiologie einer verzögerten Magenentleerung beteiligt sein müsste.

Zum einen soll diese Arbeit dazu beitragen, die pathologischen Prozesse des M. Parkinson besser zu verstehen. Zum anderen soll mit der Fragestellung, inwieweit therapierelevante Störungen der Magenentleerung bereits bei sehr frühen Formen des M. Parkinson vorliegen, aber auch eine klinisch sehr wichtige Fragestellung untersucht werden.

Insbesondere soll diese Studie dazu beitragen, Frühformen des M. Parkinson zum Beispiel in Form der REM-Schlaf-Verhaltensstörung besser verstehen und diagnostizieren zu können. Damit dies möglich wird, ist es notwendig, die bereits bekannten und vermuteten Pathomechanismen und klinischen Symptome auch bei diesen sehr frühen Krankheitsstadien zu untersuchen. Nur eine möglichst frühe Diagnose, also eine Diagnose im prämotorischen Stadium, wird es in zukünftigen Studien ermöglichen, die Effizienz neuroprotektiver Therapiestrategien nachzuweisen.

## **2. Material und Methoden**

Der Teil Material und Methoden dieser Arbeit wird zur besseren Übersicht in zwei Teilprojekte unterteilt. In dem Abschnitt 2A werden Patienten, Materialien und Methoden des Teilprojekts „Magenentleerung“ beschrieben. In dem Abschnitt 2B werden Patienten, Material und Methoden des Teilprojekts „Ghrelin“ beschrieben.

### **2A Patienten, Material und Methoden Teilprojekt „Magenentleerung“**

Die Studie wurde als Fall-Kontroll-Studie für insgesamt 80 Probanden (20 gesunde Kontrollpersonen, 20 Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), 20 neu diagnostizierte und bisher nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson (de novo Parkinson Patienten), 20 medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson (M. Parkinson) konzipiert. Ziel war es, die Magenentleerungsgeschwindigkeit bei den genannten Probandengruppen mit Hilfe des <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtests zu untersuchen.

#### **2A.1. Rekrutierung**

Die Rekrutierung der nicht medikamentös therapierten und medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson erfolgte aus der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen sowie aus dem stationären Bereich der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Giessen und Marburg (UKGM) am Standort Marburg. Die Rekrutierung der Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Hepata-Klinik in Schwalmstadt-Treysa.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollpersonen erfolgte aus der gastroenterologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin am UKGM, Standort Marburg sowie aus dem familiären Umkreis der Untersucher dieser Studie. Das Kontrollkollektiv setzt sich wie folgt zusammen: ein Teil der Probanden stammt aus einem bereits vorhandenen

Kontrollkollektiv der Klinik für Innere Medizin des UKGM (n=14), ein anderer Teil der gesunde Kontrollprobanden wurde im Rahmen dieser Studie neu rekrutiert (n=6).

Alle Probanden wurden im Rahmen eines ausführlichen Aufklärungsgespräches über die Studie informiert. Nach der schriftlich erfolgten Einwilligungserklärung zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie konnten wir insgesamt 98 Probanden in die Studie einschließen. Auf Grund von fehlenden Daten durch vorzeitigen Abbruch der Untersuchung, lagen am Ende der Studie von 71 Probanden auswertbare Daten vor.

## **2A.2. Die Studienpopulation**

### **2A.2.1. Allgemeine Einschlusskriterien**

- männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme
- Fähigkeit, für die im Aufklärungsgespräch dargelegten Risiken und Komplikationen der Untersuchung zu verstehen und zu beurteilen

#### **2A.2.1.1. Zusätzliche Einschlusskriterien für Probanden mit RBD**

- Diagnose einer idiopathischen RBD entsprechend den Kriterien der International Classification of Sleep Disorders Revised (ICSD-R) [ICSD2005].

#### **2A.2.1.2. Zusätzliche Einschlusskriterien für neu diagnostizierte und nicht therapierte Patienten mit M. Parkinson**

- Diagnose eines M. Parkinson entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [OertelWH2008]

#### **2A.2.1.3. Zusätzliche Einschlusskriterien für Patienten mit M. Parkinson unter Therapie**

- Diagnose eines M. Parkinson entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten und unter einer medikamentösen Therapie

#### **2A.2.2. Allgemeine Ausschlusskriterien**

- Nicht einwilligungsfähige Personen, welche die Tragweite, Risiken und Komplikationen der Untersuchung nicht beurteilen konnten
- Schwangere Frauen
- Personen mit chronisch aktiven Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Zustand nach operativen Eingriffen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, Diabetes mellitus, schweren Leberfunktionsstörungen oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Personen, welche Medikamente einnehmen oder innerhalb der letzten 14 Tage eingenommen haben, die die Motilität des Gastrointestinaltrakts beeinflussen. Hierzu zählen Medikamente wie Domperidon, Metoclopramid, Anticholinergika (Pirenzepin, Biperiden, Butylscopolamin, Mitexen) sowie sämtliche trizyklische Antidepressiva.

##### **2A.2.2.1. Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe**

- Diagnose einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung entsprechend der Kriterien der ICSD-R
- Diagnose eines M. Parkinson entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
- Diagnose einer anderen neurologischen Erkrankung

#### **2A.2.2.2. Zusätzliche Ausschlusskriterien für Probanden mit RBD**

- Diagnose eines M. Parkinson entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
- Diagnose einer anderen neurodegenerativen Erkrankung

#### **2A.2.2.3. Zusätzliche Ausschlusskriterien für neu diagnostizierte und nicht therapierte Patienten mit M. Parkinson**

- medikamentöse Therapie des M. Parkinson
- Diagnose einer anderen neurodegenerativen Erkrankung

#### **2A.2.2.4. Zusätzliche Ausschlusskriterien für Patienten mit M. Parkinson unter Therapie**

- Diagnose einer anderen neurodegenerativen Erkrankung

#### **2A.2.3. Abbruchkriterien während der Untersuchung**

Bei Probanden oder Probandinnen, welche während der Untersuchung (durch die Einschränkungen in der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme oder durch die Blutentnahmen) Symptome wie Übelkeit oder Synkopen zeigten, aufgrund derer ein weiteres Erheben von Daten bzw. die Gewinnung von Blutproben nicht möglich war, wurde die Untersuchung abgebrochen und die Probanden wurden aus der Studie ausgeschlossen.

#### **2A.2.4. Matching**

Die Kontrollprobanden wurden, soweit wie möglich, nach Alter, Geschlecht, und BMI gematcht.

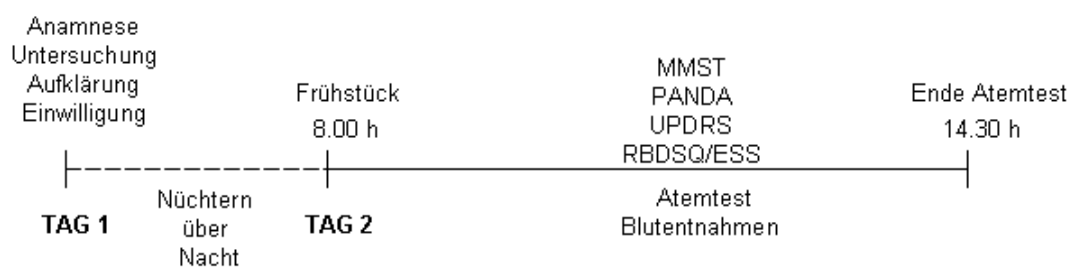
## 2A.3. Studiendesign

### 2A.3.1. Der zeitliche Ablauf

Potentielle Studienteilnehmer wurden durch Mitarbeiter der Klinik für Neurologie oder der Klinik für Innere Medizin UKGM Standort Marburg über die Studie aufgeklärt. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und erfolgtem schriftlichem Einverständnis des Probanden / der Probandin zur freiwilligen Teilnahme erfolgte der Einschluss in die Studie.

Bei allen eingeschlossenen Studienteilnehmern wurden nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch und der schriftlich erfolgten Einwilligungserklärung eine ausführliche Anamnese erhoben und eine körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt (Dauer etwa 90 Minuten). Diese Untersuchung erfolgte an der Klinik für Neurologie des UKGM Standort Marburg.

Der  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest sowie die Abnahme und Verarbeitung der Blutproben für die Bestimmung der Serumkonzentration des Hormons Ghrelin wurde in der Funktionsdiagnostik der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie des UKGM Standort Marburg durchgeführt.



**Abb. 2.1.:** Übersicht zeitlicher Ablauf Studientag

Nach einer Nüchternheitsperiode von 12 Stunden (über Nacht) begann der Atemtest für die rekrutierten Probanden um 08:00 Uhr morgens mit dem Legen einer Venenverweilkanüle, der ersten Blutentnahme (nüchtern) und einem standardisierten Frühstück (siehe 2A.4.2.).

Vor Beginn der Untersuchung fand nochmals eine Aufklärung über Zweck, Inhalt und Ablauf der Studie statt. Während des folgenden Test-Zeitraums von 6 Stunden wurden parallel zu dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest neuropsychologische Testungen und Untersuchungen bzw. Fragebögen bezüglich des Schweregrades der Parkinson Erkrankung durchgeführt (siehe 2A.3.2.). Zusätzlich erfolgte die Abnahme der Blutproben für die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin.

Die Studie endete am selben Tag gegen 14.30 Uhr. Über den gesamten Untersuchungszeitraum durften die Probanden, außer der Testmahlzeit, keine Nahrung und keine Flüssigkeit zu sich nehmen und nicht rauchen.

Die Zeit während des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtestes verbrachten die Probanden, in einer angenehmen, sitzenden Position in einem Stuhl. Körperliche Aktivität sollte soweit möglich vermieden werden.

Die Durchführung der Untersuchung und die Erhebung der Daten fand in der Zeit zwischen Mai 2006 und Juli 2008 statt. Gemäß der Deklaration von Helsinki konnten die Probanden zu jeder Zeit ohne Angaben von Gründen die Studie abbrechen. Die entstandenen Fahrtkosten wurden von der Klinik für Neurologie erstattet. Alle Patientendaten wurden anonymisiert.

### **2A.3.2. Fragebögen**

Zur klinischen Charakterisierung der Probanden wurden standardisiert folgende Daten erhoben:

1. Anamnesebogen (s. Anhang)
2. Mini- Mental- Status- Test (MMST) (s. Anhang)
3. Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) (s. Anhang)
4. Klinisches Assessment mit Hoehn und Yahr und Unified Parkinson Disease rating Scale (UPDRS) (s. Anhang)
5. REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ) (s. Anhang)
6. Epworth-Sleepiness Scale (ESS) (s. Anhang)

Darüber hinaus wurde eine ausführliche internistische und neurologische Untersuchung sowie eine ausführliche Medikamentenanamnese und die Befragung nach dyspeptischen



Beschwerden in den letzten vier Wochen (Übelkeit, Erbrechen, frühes Völlegefühl, Bauchschmerzen) durchgeführt. Zusätzlich wurden die Patienten nach Störungen des autonomen Nervensystems (Nykturie, Inkontinenz (Drang-/Stressinkontinenz), Gewichtsveränderungen und Obstipation) befragt.

Der **Mini Mental Status Test** (MMST) wurde durchgeführt um mögliche kognitive Störungen zu erfassen [Folstein1975]. Der MMST ist ein Standard Screeninginstrument zur Erfassung dementieller Prozesse. Der Test umfasst neun Fragenkomplexe. Darunter fallen Aufgaben zur zeitlichen und örtlichen Orientierung (10 Punkte), zur Aufnahmefähigkeit und zum Kurzzeitgedächtnis (6 Punkte), zur Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (5 Punkte) sowie zur Sprache (3 Punkte), zum Lesen und Ausführen von Handlungsanweisungen (4 Punkte) und zum Schreiben und Zeichnen (2 Punkte). Es können insgesamt 30 Punkte erlangt werden. 30 – 25 Punkte entsprechen einem Normalbefund, während eine Punktzahl unter 24 Punkte auf ein leichtes dementielles Syndrom hinweist und eine Punktzahl unter 21 Punkte für eine Demenz spricht.

Das **Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment** (PANDA) ist eine objektive und zeitökonomische Testbatterie, welche speziell auf kognitive Einschränkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson zugeschnitten ist [Kalbe2008]. Parkinsonspezifische Kognitionstörungen betreffen vor allem die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis sowie exekutive Funktionen und die visuell-räumlichen Fähigkeiten. Der PANDA ist ein Screening-Verfahren, welches mit einer hohen Sensitivität und Spezifität kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit M. Parkinson erkennt. Die Schwerpunkte der einzelnen 5 Subtests beziehen sich auf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen (Wort- Paarassoziationslernen und Wiederholen von Zahlenfolgen), auf exekutiven Funktionen wie kognitive Flexibilität (Wortflüssigkeit), auf Planen und Strategiebildung sowie auf visuell- räumliche Fähigkeiten (mentales Spiegeln). Der Ergebniswert (Rohwert) wird für das Alter des Patienten korrigiert (über oder unter dem 60. Lebensjahr). Insgesamt kann ein Maximalpunktwert von 30 erreicht werden. Ab 18 Punkten liegen die Leistungen im Normbereich. Bei einer Punktzahl von 15 – 17 Punkten ist von einer leichten kognitiven Dysfunktion auszugehen, bei einer Punktzahl von 14 Punkten oder weniger ist ein dementielles Syndrom wahrscheinlich.

Die Stadieneinteilung nach **Hoehn und Yahr** (H&Y) misst auf einer Skala von 1 bis 5 den Schweregrad der Behinderung durch den M. Parkinson [HoehnMM1967]. Im Stadium 1 ist lediglich eine Körperhälfte von der Symptomatik betroffen, im Stadium 2

beide Körperhälften. Im 3. Stadium findet sich zusätzlich eine posturale Instabilität, im Stadium 4 benötigen die Patienten Hilfe bei Verrichtungen des täglichen Lebens. Im letzten Stadium 5 sind die Patienten pflegebedürftig oder rollstuhlpflichtig.

Die **Unified Parkinson Disease Rating Scale** (UPDRS) ist ein Standardinstrument zur Erfassung des Schweregrads der Parkinson Erkrankung [FahnS1987]. Die insgesamt 55 Items des Fragebogens sind in vier Teilbereiche unterteilt. Teil 1 erfasst kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung. Teil 2 erfasst die Beeinträchtigung des Patienten in Aktivitäten des täglichen Lebens. Teil 3 erfasst motorische Symptome in der klinischen Untersuchung. Teil 4 erfasst Komplikationen der Behandlung wie Dyskinesien und Fluktuationen. Für jede Frage wird ein Punktwert von 0 bis 4 vergeben. 0 entspricht einem normalen, nicht beeinträchtigten Zustand, ein Punktwert von 4 entspricht einer deutlichen Einschränkung. Die Vergabe der Punkte für jedes Item erfolgt durch Befragung bzw. durch Beobachtung durch den Untersucher und eine klinische Untersuchung. Der maximal zu reichende Punktwert beträgt 199. Ein Punktwert von 0 bedeutet keinerlei Einschränkungen, ein Punktwert von 199 entspricht den schwersten Grad einer Behinderung und Beeinträchtigung durch den M. Parkinson.

2007 entwickelten Stiasny-Kolster und Kollegen den **REM Sleep Behaviour Disorder Screening Fragebogen** (RBDSQ), welcher ein einfach durchzuführender und schneller Screeningtest für das Vorliegen einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) ist [Stiasny-Kolster2007]. Der RBDSQ besteht aus 13 Fragen zum Schlafverhalten, welche mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können (siehe Anhang). Die maximale Punktezahl beträgt 13. Ab einem Punktwert von 5 besteht der Verdacht auf RBD. Die Diagnose muss dann entsprechend der ICSD-2 mit einem ausführlichen Interview und einer Video-Polysomnographie gesichert werden. Mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 92% in einer unselektierten gesunden Kontrollgruppe können mit dem RBDSQ bis zu 93% der Patienten mit RBD korrekt diagnostiziert werden.

Die subjektive Tagesmüdigkeit wird mit Hilfe der **Epworth-Sleepiness Scale** (ESS) gemessen [JohnsMW1991]. Die Patienten werden dabei gebeten, das Ausmaß ihrer Schläfrigkeit in verschiedenen Tagessituationen anzugeben, indem sie beurteilen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie in der jeweiligen Situation einschlafen würden. Um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vornehmen zu können wird eine Skala von null bis drei genutzt (hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen = 3 Punkte,

mittlere = 2 Punkte, geringe = 1 Punkt, der Patient würde niemals einschlafen = 0 Punkte). Die Summe der Einzelergebnisse ergibt einen Punktwert von 0 bis 24.

## **2A.4. Der $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest**

Der  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest stellt ein nicht-invasives, sicheres, kostengünstiges und validiertes Diagnoseverfahren ohne Strahlenbelastung zur Beurteilung der Magenentleerungsgeschwindigkeit dar. Von Risiken und Nebenwirkungen für die untersuchte Person ist nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft nicht auszugehen.

### **2A.4.1. Vorbereitungen**

Ab dem Abend vor dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest (ab 20.00 Uhr) bis zum Ende der Untersuchung wurden die Patienten gebeten, das Rauchen, Essen und Trinken zu unterlassen.

Medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson nahmen am Abend vor der Testung ihre letzte Medikamentendosis ein. Hierdurch konnte ein möglicher direkter Effekt der dopaminergen Medikation auf die Magenentleerung, mit Berücksichtigung der Halbwertszeit, weitgehend ausgeschlossen werden.

Alle Probanden erhielten am Versuchstag nach der ersten nüchternen Atemprobeentnahme um 8.00 Uhr morgens ein standardisiertes Frühstück, mit welchem der  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest begann.

### **2A.4.2. Das Frühstück**

#### *Frühstück*

- 1 Weizenmehlbrötchen
- 10 g Butter (40% Fett)
- 1 Ei der Größe M
- 250 ml Wasser
- 100  $\mu\text{l}$  (91 mg)  $^{13}\text{C}$ -Octanoat ( $^{13}\text{C}$ -Octanoid-Acid, Firma Campro Scientific GmbH, Berlin)

Etwa 10 Minuten vor der Vorbereitung des Frühstücks wurde eine 100 µl Probe des bei -20° Celsius tiefgefrorenen  $^{13}\text{C}$ -Octanoats (ein nicht-radioaktives Isotop des Elements Kohlenstoff) langsam aufgetaut. Das Ei der Größe M wurde vorsichtig nach Eigelb und Eiweiß getrennt und zu dem Eigelb die 100 µl  $^{13}\text{C}$ -Octanoat pipettiert. Anschließend erfolgte das Backen eines Spiegeleis in einer mit etwas Butter erhitzten Pfanne, wobei das Eigelb und das Eiweiß getrennt in einer Pfanne gebacken wurden. Nebenbei erfolgte das Aufschneiden des Brötchens und das bestreichen beider Hälften mit 10 g Butter. Die Vorbereitung des Frühstücks erfolgte so, dass um 8.00 Uhr morgens alle Probanden das Spiegelei zusammen mit dem Brötchen und 250 ml Wasser zu sich nehmen konnten (Kaloriengehalt des Frühstücks 250 kcal).

Die Probanden wurden instruiert das Frühstück innerhalb einer Zeit von 10 Minuten einzunehmen.

#### **2A.4.3. Materialien $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest**

- Atemtestbeutel (Probennehmer WT 8004, Wagner Analysen Technik GmbH, Bremen, Deutschland)
- nichtdispersive Infrarot Isotopen Analysator (IRIS, Wagner Analysentechnik Technik GmbH, Bremen, Deutschland)

##### *Atemtestbeutel*

Die Ausatemluft der Studienteilnehmer wurde in 1,2 Liter fassenden, luftdichten Aluminiumbeuteln gesammelt. Für jeden Studienteilnehmer standen für den jeweiligen Studientag insgesamt 26 solcher Aluminiumbeutel zur Verfügung.

Die Aluminiumbeutel waren mit Zahlen von 1 bis 26 beschriftet, um die korrekte Reihenfolgen der Abnahmen sicherzustellen. Ein Mundstück aus Pappe wurde vor jedem Pusten mit dem schmalen Röhrchenende in den Öffnungsschlauch des Atembeutels geführt und fixiert, um mögliche Kontaminationen des Öffnungsschlauches zu vermeiden. Die Probanden sollten vor dem Pusten in diese Beutel die Luft tief einatmen, kurz anhalten und darauf langsam und gleichmäßig in den Beutel blasen, bis dieser gut gefüllt ist. Durch Abklemmen des Öffnungsschlauchs aus Gummi konnte das Mundstück entnommen werden und der Beutel mit einem blauen mitgeliefertem Verschlussstopfen fest verschlossen werden. Alle Atemtestbeutel wurden verschlossen bis zum Ende des Versuches gesammelt um sie direkt im

Anschluss an den nichtdispertiven Infrarot Isotopen Analysator anzuschließen und somit die ausgeatmete  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration zu messen.

### $^{13}\text{CO}_2$ Messung

Die Messung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration der Ausatemluft in den Aluminiumbeuteln erfolgte mit Hilfe des nichtdispersiven Infrarot Isotopen Analysator (IRIS). Die nicht-dispersive Infrarot (IR)-Spektroskopie (NDIRS) kann zur quantitativen Bestimmung von bestimmten Gasen eingesetzt werden. Die nichtdispersive Infrarot-Spektroskopie benutzt zur Messung eine breitbandige Lichtquelle und einen akusto-optischen Detektor, der nur auf Wellenlängen anspricht, bei denen das zu messende Gas absorbiert. Mit zwei solchen Detektoren, welche individuell auf die Absorptionsspektren von  $^{12}\text{CO}_2$  und  $^{13}\text{CO}_2$  empfindlich sind, werden die Konzentrationen dieser beiden Gase gemessen, welche zur Ermittlung des  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Isotopenverhältnisses ins Verhältnis gesetzt werden.



**Abb. 2.2.:** Messplatz IRIS der Firma Wagner (Fotos Fa. Wagner)

In der richtigen Reihenfolge (1 bis 26) wurden die mit Atemgas gefüllten Beutel an die Schlauchstutzen der Frontplatte des Messgerätes angeschlossen (siehe Abb. oben). Jede Schlauchstutze ist mit einem Ventil verbunden, welches sich auf Anforderung des mitgelieferten Computers nach Aufforderung öffnet. Die Atemluft wird aus dem Beutel durch eine Membranpumpe in die Messzelle für  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  gefördert, welche sich thermisch isoliert und luftdicht verschlossen im Inneren des Gehäuses befindet.

Vor jeder Messung eines neuen Probanden erfolgt die Kalibrierung des Gerätes.

Für die Berechnung des  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ - Isotopenverhältnisses wurde ein von der Firma Wagner mitgelieferter Computer verwendet, welcher mit Hilfe der IRIS Software die drei Atemtestparameter  $t(1/2)$ ,  $t(\text{lag})$  und GEC berechnet.

#### 2A.4.4. Zeitlicher Ablauf $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest

	Zeitpunkt Test	Atemgasbeutel Nr.	
1.	-10 min	Nr. 1 + 2	Atemprobe 1+2 vor dem Frühstück
2.	0 min		Frühstück
3.	15 min	Nr. 3	Während dieses Zeitraum erfolgte parallel die Durchführung von: <div><div>- Blutentnahmen (Ghrelin)</div><div>- MMST</div><div>- PANDA</div><div>- UPDRS</div><div>- RBDSQ</div><div>- ESS</div></div>
	30 min	Nr. 4	
	45 min	Nr. 5	
	60 min	Nr. 6	
	75 min	Nr. 7	
	90 min	Nr. 8	
	105 min	Nr. 9	
	120 min	Nr. 10	
	135 min	Nr. 11	
	150 min	Nr. 12	
	165 min	Nr. 13	
	180 min	Nr. 14	
	195 min	Nr. 15	
	210 min	Nr. 16	
	225 min	Nr. 17	
	240 min	Nr. 18	
	255 min	Nr. 19	
	270 min	Nr. 20	
	285 min	Nr. 21	
	300 min	Nr. 22	
	315 min	Nr. 23	
	330 min	Nr. 24	
	345 min	Nr. 25	
	360 min	Nr. 26	
4.	Messung des <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> / <sup>12</sup> CO <sub>2</sub> Isotopenverhältnisses mit der NDIRS		

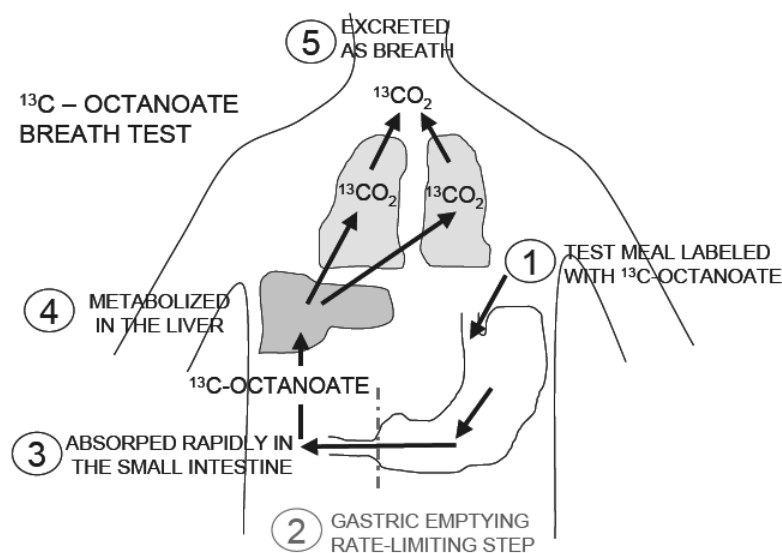
**Tab. 2.1.:** Zeitlicher Ablauf  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest

Atemgasbeutel 1 und 2 wurden von allen Probanden bereits vor Einnahme des Frühstücks mit Ausatemluft gefüllt, um Baseline-Werte des  $^{13}\text{C}$ -Kohlenstoffs in der Ausatemluft festzustellen.

In den folgenden 6 Stunden nach der Testmahlzeit wurden in einem Abstand von jeweils 15 Minuten Atemtestbeutel mit ausgeatmeter Luft gefüllt, um am Ende des Studientages den  $^{13}\text{CO}_2$ -Gehalt zu messen und um sie mit den Ausgangswerten vor der Testmahlzeit zu vergleichen. Somit werden insgesamt 26 Atemgasbeutel aus Aluminium mit Luft gefüllt.

#### 2A.4.5. Funktionsprinzip

Die an das Eigelb gebundene  $^{13}\text{C}$ -Octansäure gelangt mit dem Speisebrei in den Magen. Hier erfolgt eine erste enzymatische und mechanische Nahrungszerkleinerung. Nach der Passage durch den Magen wird die  $^{13}\text{C}$ -Octansäure der Testmahlzeit aus dem Magen entleert und über die Schleimhaut des Dünndarms resorbiert. An das Transportprotein Albumin gebunden gelangt die  $^{13}\text{C}$ -Octansäure über die Pfortader zu der Leber.



**Abb. 2.3.:** Darstellung des Weges  $^{13}\text{C}$ -Octansäure im Körper

1. Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -Octanoat markierten Testmahlzeit in den Magen, 2. Entleerung des Magens in den Dünndarm, 3. Absorption im Dünndarm, 4. Metabolisierung des Octanoats in der Leber, 5. Ausatmung des  $^{13}\text{CO}_2$  mit der Atemluft

Hier erfolgt die weitere Metabolisierung in den Mitochondrien durch  $\beta$ -Oxidation zu Acetyl-CoA. Nach der  $\beta$ -Oxidation wird das entstandene Acetyl-CoA in den Zitratzyklus eingeschleust, wo neben Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) Oxalacetate und Glutamate entstehen. Das hier entstandene  $\text{CO}_2$  ist durch die oral aufgenommene  $^{13}\text{C}$ -Octansäure markiert und wird als  $^{13}\text{CO}_2$  bezeichnet. Über den Blutstrom gelangt der größte Anteil des  $^{13}\text{CO}_2$  in die Lunge, wo das markierte Kohlendioxid mit der Ausatemluft ausgeschieden wird. Ein kleiner Anteil gelangt über den systemischen Blutstrom in den körpereigenen Bicarbonat-Pool, wo es vorerst retiniert und erst nach einiger Zeit erneut in die systemische Blutzirkulation gelangt und ausgeschieden wird. Ein sehr geringer Teil des  $^{13}\text{CO}_2$  wird über Urin, Stuhl oder über die Haut ausgeschieden.

Da bekannt ist, dass die postgastrischen Prozesse einer geringeren interindividuellen Variabilität als die Entleerung des Mageninhalts in das Duodenum unterliegen, kann man davon ausgehen, dass die pulmonal ausgeatmete  $^{13}\text{CO}_2$  Menge mit der Geschwindigkeit der Magenentleerung korreliert [Sanaka2008].

#### 2A.4.6. Messdaten

Das mit  $^{13}\text{C}$ -markierte Substrat unterläuft während der Metabolisierung verschiedene enzymatische Spaltungen, so dass schließlich die Abgabe von  $^{13}\text{C}$  markiertem  $\text{CO}_2$  ( $^{13}\text{CO}_2$ ) in der Ausatemluft erfolgt (siehe 2A.4.5.).

Um eine genauere Präzision und vergleichbare Daten zu erhalten wird der  $^{13}\text{C}$ -Anteil immer gegen einen universellen Referenzwert gemessen. Dieser Referenzwert ist definiert als „Pee Dee Belemnite Limestone“ PDB- Kohlenstoffwert.

Bezieht man das Isotopenverhältnis  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in einer Probe ( $R_s$ ) auf das Referenzprobenverhältnis ( $R_{\text{PDB}} = 0,0112375$ ) so erhält man den „**Deltawert**“. Dieser Wert ist definiert als:

$$\delta = ( R_s / R_{\text{PDB}} - 1 ) \times 1000 \quad [\text{‰}]$$

Für die Atemgasanalyse ist aber nur die Änderung des Deltawertes im Atemgas ( $\delta_s$ ) im Vergleich zu dem Deltawert in einer Probe ( $\delta_0$ ), die vor der Einnahme der  $^{13}\text{C}$  markierten Testmahlzeit genommen wurde (Baseline), von Bedeutung. Diese Änderung



wird üblicherweise in „**Delta over baseline**“ **DOB** (Delta oberhalb der Basislinie) ausgedrückt und definiert als:

$$\text{DOB} = \delta_S - \delta_0$$

Für die weiteren Messungen ist die **prozentuale Wiederfindungsrate (PDR)** entscheidend. Sie beschreibt den Prozentsatz an  $^{13}\text{C}$  von der Testdosis, der bei der nachfolgenden Messung pro Stunde wieder entdeckt wird, und reflektiert somit die Geschwindigkeit, mit welcher ein Prozess vonstatten geht. **Die prozentuale kumulative Wiederfindungsrate (cPDR)** berechnet sich aus der PDR, und beschreibt, über die betrachtete Testzeit, den gesamten Prozess.

$$\text{PDR } [\%^{13}\text{C Dosis/h}] = \left[ \frac{\text{mmol } ^{13}\text{C Excess in Atemgasprobe (a)}}{\text{mmol } ^{13}\text{C applizierte Dosis (b)}} \right] \times 100$$

(a) mmol  $^{13}\text{C}$  Excess in Atemgasprobe =

$$[(\delta t : 1000 + 1) \times R_{\text{PDB}}] : [((\delta t : 1000 + 1) \times R_{\text{PDB}}) + 1]$$

(b) mmol  $^{13}\text{C}$  applizierte Dosis =

$$[(\%^{13}\text{C}_{\text{Substrat}} - \%^{13}\text{C}_{t0}) : 100 \times (\text{m/M}) \times n]$$

dabei ist:  $\%^{13}\text{C}_{\text{Substrat}}$  :  $\%^{13}\text{C}$ -Anreicherung im Substrat

m applizierte Substratmenge

M molare Masse des Substrats [mg]

n Anzahl der  $^{13}\text{C}$ -Atome

$$\text{cPDR}_{t1+t1} [\%^{13}\text{C kum. Dosis}_{(t1+t1)}] = \text{cPDR}_{t1} + [(\text{cPDR}_{t1} + \text{cPDR}_{t1} + 1) : 2] \times (1 : n)$$

dabei ist: n Anzahl der Atemgasproben

t1 Probenzeitpunkt t1

Zur Charakterisierung der Magenentleerungszeit sind folgende Parameter von Bedeutung:

**t (lag)** = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit in das Duodenum

**t (1/2)** = Zeitpunkt, zu dem die Hälfte des Substrates metabolisiert worden ist

**GEC** = Gastric emptying coefficient = Magenentleerungskoeffizient; beschreibt das Tempo des Starts der Magenentleerung

Diese errechnen sich durch nicht-lineare Regression der Werte PDR und cPDR aus den Konstanten a, b, c, m, k und  $\beta$ . Ausgegangen wird hierbei von einer CO<sub>2</sub>-Produktion von 300 mmol pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche oder von einer CO<sub>2</sub>-Produktion von 5 mmol/min und pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

Nach der Formel nach Haycock kann die <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Abatmung [v] wie folgt berechnet werden:

$$v[\text{CO}_2] = 5 \times 22,4 \times (\text{Körpergewicht}^{0,5378}) \times (\text{Größe}^{0,3964}) \times 0,024265 \text{ ml/min}$$

Somit folgt für die <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Abatmung  $v[^{13}\text{CO}_2]$ :

$$v[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] - v[^{12}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] / (1 + 1/R)$$

Für die Dauer des Atemtests kann die Menge des natürlich abgeatmeten <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> als konstant angesehen werden. Dieser Wert wird in der Null-Wert-Probe bestimmt. Die durch die applizierte <sup>13</sup>C-markierte Octansäure verursachte Steigerung der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Abatmung wird als Differenz gegenüber diesem Null-Wert bestimmt. Somit folgt:

$$v[^{13}\text{CO}_2] - v_0 [^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] \times (R - R_0) : ((1 + R) \times (1 + R_0))$$

Bei der anzunehmenden CO<sub>2</sub>-Exhalation ergibt sich dann für die o.g. Berechnung des Gebietes unter der Kurve die Funktion  $f^*$ :

$$f^*_{mk\beta}(t) = m \times k \times \beta \times e^{-kt} (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$$

Vor diesem Hintergrund errechnen sich die einzelnen Atemtestparameter wie folgt:

$$t(1/2) = (-1/k \times \ln(1-2^{-(1/\beta)}) - 66,09) : 1,12$$

$$t(\text{lag}) = (1/k) \times \ln(\beta) - 60,30 : 0,94$$

$$\text{GEC} = \ln(a)$$

## **2A.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -Octanoat Atemtest Daten erfolgte mit Hilfe der PASW Statistik Programms SPSS Version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Zur Berechnung der deskriptiven Statistik erfolgte zunächst die Berechnung der Mittelwerte, Mediane, Minimum- und Maximumwerte sowie der Standardabweichungen.

Signifikante Unterschiede in den demographischen Daten wurden mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher berechnet.

Die Ergebnisse der Fragebögen sowie des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtests wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA auf statistische Unterschiede untersucht. Bei dem Nachweis einer Signifikanz erfolgte die weitere Differenzierung mit dem Post hoc Test nach Scheffe oder bei einer Homogenität der Varianzen  $< 0,05$  nach Games-Howell. Bei den Fragebögen, welche Ergebnisse mit einem Median Wert angegeben werden, erfolgte die weitere Differenzierung mittels dem Kruskal-Wallis-Test und bei vorliegen von Signifikanzen mittels dem Mann-Whitney-U- Test.

Die Berechnung der Korrelationen erfolgte mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson. P-Werte  $< 0,05$  werden signifikant und p-Wert  $> 0,05$  als nicht signifikant gewertet.

## **2B Patienten, Material und Methoden Teilprojekt „Ghrelin“**

Ziel der Studie war es, Unterschiede in der postprandialen Ausschüttung des Hormons Ghrelin zwischen gesunden Kontrollpersonen, Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, nicht medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson und medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson zu erfassen.

## **2B.1. Die Studienpopulation**

Die Studienpopulation für dieses Teilprojekt der Studie wurde zum Großteil aus dem Studienkollektiv der Teilnehmer des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest rekrutiert. Die Blutentnahmen für die Bestimmung der Serumkonzentration von Ghrelin erfolgten bei diesen Probanden parallel zur Messung der Magenentleerung mittels des Octanoat-Atemtests.

Insgesamt wurden 70 Probanden (20 gesunde Kontrollpersonen, 11 Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, 19 de novo Parkinson Patienten und 20 medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson) in diesen Teil der Studie eingeschlossen.

Das Kollektiv der gesunden Kontrollpersonen, von welchen Hormonuntersuchungen vorliegen, ist mit dem gepoolten Kontrollkollektiv der Atemtest-Studie (s. Punkt 2A.1.) nicht komplett identisch.

## **2B.2. Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin**

### **2B.2.1. Vorbereitungen**

Vor der Testmahlzeit erhielten die Probanden eine Venenverweilkanüle (Vasofix<sup>®</sup> Safety Braunüle<sup>®</sup>, 20G oder 18G, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in eine Armvene, um die regelmäßigen Blutentnahmen zu erleichtern.

### **2B.2.2. Frühstück**

Da die Bestimmung von Ghrelin zeitgleich mit dem Atemtest durchgeführt wurde, ist die um 8:00 Uhr morgens eingenommene Testmahlzeit identisch der oben beschriebenen Testmahlzeit (siehe 2A.4.2.).

### **2B.2.3. Zeitlicher Ablauf**

Insgesamt wurde den Probanden zu acht definierten Zeitpunkten (vor und direkt nach der Testmahlzeit, sowie 15, 30, 60, 120, 180 und 300 Minuten nach der Testmahlzeit)

Blut über die gelegte Venenverweilkanüle abgenommen. Abgenommen wurde zu jedem Zeitpunkt eine Serum Monovette (4,9 ml Blut) (S-Monovette<sup>®</sup>, Sarstedt AG &Co, Nümbrecht, Deutschland).

Nach der letzten Blutentnahme, und somit 300 Minuten nach dem Frühstück, erfolgte die Entfernung der Venenverweilkanüle.

**Tab. 2.2.:** *Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin*

Nr.	Zeitpunkt	Bemerkung
1	-10 min	vor der Testmahlzeit
2	0 min	unmittelbar nach der Testmahlzeit
3	15 min	Zeitpunkte nach der Testmahlzeit
4	30 min	
5	60 min	
6	120 min	
7	180 min	
8	300 min	

Direkt nach der Blutentnahme wurden die abgenommen Monovetten bis zur weiteren Verarbeitung auf Eis gelagert.

#### **2B.2.4. Messaufbau**

Die Serummonovetten der Blutproben wurden nach ihrer Abnahme und Lagerung auf Eis für jeweils 15 Minuten bei 4° Celsius und 4000 Umdrehungen zentrifugiert (Zentrifuge Heraeus Megafuge 11R, Thermo Scientific, Waltham, USA). Anschließend wurden jeweils 0,3 ml des Serums, unter Belassen der abgesetzten Erythrozyten am Boden, in 2 Glasröhrchen abpipettiert. Diese Röhrchen wurden mit der jeweiligen zugeteilten Probandennummer und dem Abnahmezeitpunkt etikettiert und dicht verschlossen bei – 20° Celsius bis zur abschließenden Analyse eingefroren.

### 2B.2.5. Messdaten

Die Bestimmungen der Serumkonzentration von Ghrelin erfolgten mit einem kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays (RIA) für die quantitative Bestimmung von humanem Ghrelin (mediagnost Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostik GmbH, Reutlingen, Deutschland) in dem Forschungsbereich der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie des UKGM. Mit einem dieser RIA-Kits konnten die Proben von jeweils 3 Probanden gemessen werden.

**Tab. 2.3.:** *Pipettierschema der Firma Mediasnost: Ghrelin-RIA*

Tag 1						2	3
Röhrchen Nr.	Inhalt	Testpuffer AB	Substanz	NSB	1. Antikörper	Tracer	2. Antikörper
1,2	Gesamtaktivität	-	-	-	-	100 µl	-
3,4	Unspezifische Bindung	100 µl	-	100 µl	-	100 µl	500 µl
5,6	Nullstandard	100 µl			100 µl	100 µl	500 µl
7-18	Standard 1-6	-	100 µl Standard	-	100 µl	100 µl	500 µl
19,20	Kontrollserum	-	100 µl Kontrolle	-	100 µl	100 µl	500 µl
21,22	Probe 1	-	100 µl Probe	-	100 µl	100 µl	500 µl
23,24	Probe 2	-	100 µl Probe	-	100 µl	100 µl	500 µl
ect.							

Das Prinzip dieser quantitativen Konzentrationsbestimmung beruht auf der Verwendung von polyklonalen Antikörpern mit hoher spezifischer Affinität für Ghrelin. Gemessen wurde dabei sowohl das acetylierte als auch das nicht-acetylierte Ghrelin, also die

Ghrelin-Gesamtkonzentration im Serum. Der Assay ist dabei spezifisch für humanes Ghrelin und es zeigen sich keine Kreuzreaktivitäten mit andern Proteinen (z.B. Insulin). Nach einem festen RIA-Pipettierschema der Firma Mediagnost (siehe unten) wurden sowohl die Antikörper als auch der radioaktive I<sup>123</sup>-Tracer zu den Standards, den Kontrollseren und den Proben hinzu pipettiert.

Nach der Zugabe des 1. Antikörpers an Tag 1 mussten alle Proben 20 – 24 Stunden bei 2 – 8°C inkubiert werden, bevor am nächsten Tag der Tracer und nach einer erneuten Inkubation über Nacht am 3. Tag der 2. Antikörper und eiskaltes Wasser hinzu gegeben werden konnten. Nach einer erneuten einstündigen Inkubation wurden alle Röhrchen zentrifugiert und der Überstand abgesaugt.

Die Radioaktivität des Überstandes wurde mit einem Multi-Kristall Gammazähler LB21111 (Berthold Technologies GmbH, Bad Wildbach, Deutschland) gemessen. Mit Hilfe eines Computerprogramms errechnet sich die Konzentration von Ghrelin der untersuchten Probe mit Hilfe der Bestimmung des Prozentverhältnisses der korrigierten Zählausbeute B und des korrigierten Nullstandards B<sub>0</sub> (%B/ B<sub>0</sub>).

$$\%B / B_0 = \frac{\text{Probe} - \text{Mittelwert der unspezifischen Bindung}}{B_0 - \text{Mittelwert der unspezifischen Bindung}} \times 100\%$$

Dabei wird die Ghrelin Konzentration in pg/ml als Mittelwert einer Doppelbestimmung angegeben.

### **2B.3. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten der Hormonbestimmung erfolgte ebenfalls mit Hilfe der PASW Statistik Programms SPSS Version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Die Berechnung der deskriptiven Statistik erfolgt mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA (Analyse der Varianten).

Da die visuelle Analyse der Ghrelin-Verlaufskurven zwischen den Gruppen vor allem Unterschiede in der späten postprandialen Phase zeigt, wurde der postprandiale Anstieg der Ghrelin Konzentration als einer der wesentlichen Parameter gesehen. Dieser postprandiale Anstieg wird aus dem Verhältnis der Ghrelin Werte zu dem Zeitpunkt 300 Minuten nach dem Frühstück zu den Ghrelin Werten zu dem Zeitpunkt 60 berechnet.

Ebenso wurde der Unterschied zwischen den Ghrelin Werten der Gruppen zum Zeitpunkt -10, also nach 12 Stunden Nahrungskarenz, sowie zu allen acht Abnahmezeitpunkten analysiert. Des Weiteren erfolgte die statistische Analyse des initialen Ghrelin Abfalls nach dem Essen sowie die Analyse der Area under the curve (AUC). Der initiale Ghrelin Abfall nach der Einnahme der Testmahlzeit wurde aus dem Verhältnis der Ghrelin Werte zum Zeitpunkt 60 zu den Ghrelin Ausgangswerten zu dem Zeitpunkt -10 (nüchtern) berechnet.

Die Area under the curve (AUC, Fläche unter der Kurve) wurde mit Hilfe der Trapezoidregel für jeden Probanden ermittelt, und die Mittelwerte der 4 Gruppen miteinander verglichen. Hierfür unterteilt man die Fläche unter den Kurven in mehrere Trapeze. Die Summe der gebildeten Trapeze entspricht der „Fläche unter der Kurve“. Somit kann mit Hilfe der unten abgebildeten Formel eine Fläche ausgemessen werden, die dem Integral der Funktion entspricht.

$$\int_a^b f(x) dx \approx (b - a) \frac{f(a) + f(b)}{2}.$$

Für die weiter statistische Analyse erfolgte für die AUC, den postprandialen Abfall sowie den späten Anstieg die Untersuchung der statistischen Unterschiede mit Hilfe der Analyse der Kovarianten ANCOVA korrigiert nach Alter, Body mass index und Geschlecht. Zeigte die ANCOVA statistische Unterschiede mit einem p-Wert < 0,05 zwischen den drei untersuchten Gruppen (gesunde Kontrollpersonen, Probanden mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Patienten mit Morbus Parkinson), so folgte die weitere Untersuchung durch den post hoc test nach Bonferroni, um herauszufinden, zwischen welchen Gruppen genau die signifikanten Unterschiede bestehen. Auch hier wurden p-Werte < 0,05 als signifikant und p-Werte > 0,05 als nicht signifikant gewertet.



## **2C Ethikantrag**

Zur Durchführung dieser Studie lag ein positives Votum der Ethik- Kommission des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg vor.

### **3. Ergebnisse**

#### **3A Ergebnisse Teilprojekt „Magenentleerung“**

##### **3A.1. Die Studienpopulation Magenentleerung**

Bei insgesamt 72 Probanden wurde die Magenentleerung mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat Atemtestes untersucht. Die Gesamtzahl der Probanden setzte sich aus 20 gesunden Kontrollpersonen, 13 Probanden mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) und 39 Patienten mit Morbus Parkinson (M. Parkinson, MP) zusammen. 21 der insgesamt teilnehmenden Patienten mit Morbus Parkinson waren bis zu dem Zeitpunkt der Untersuchung nicht medikamentös therapiert (de novo MP). Insgesamt 18 Probanden der Patientengruppe mit Morbus Parkinson erhielten zu dem Untersuchungszeitpunkt eine medikamentöse Therapie (MP).

##### **3A.1.1. Demographische Daten**

Es wurden 20 gesunde Kontrollprobanden (7 Männer und 13 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 47,6 Jahren und einen mittleren BMI von 25,5 eingeschlossen. Die Gruppe der Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) umfasste 13 Probanden (10 Männer und 3 Frauen), welche bei einem mittleren BMI von 24,9 im Durchschnitt 60,2 Jahre alt waren. 21 (13 Männer, 8 Frauen) nicht medikamentös therapierte, neuerkrankte Patienten mit M. Parkinson (de novo MP) mit einem durchschnittlichen Alter von 61,4 Jahren und einem BMI von 26,4 bildeten die Gruppe 3. Gruppe 4, die Gruppe der medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson (MP) umfasste 18 Probanden (9 Männer und 9 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 63,5 und einem durchschnittlichen BMI von 26,5.

Eine Zusammenstellung der demographischen und klinischen Daten der Probanden gibt Tabelle (Tab.) 3.1.

**Tab. 3.1. Demographische Daten**

Daten	Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson (MP)	
			de novo MP	MP
Anzahl n	20	13	21	18
Geschlecht m / w	7 / 13 (35% / 65%)	10 / 3 (77% / 23%)	13 / 8 (62% / 38%)	9 / 9 (50% / 50%)
Alter in Jahren	47,6 ± 9,3 [34 – 66]	60,2 ± 12,5 [30 - 71]	61,4 ± 11,1 [32 - 83]	63,5 ± 8,7 [42 - 74]
BMI	25,5 ± 4,7 [18,7 – 38,4]	24,9 ± 2,1 [21,3 - 27,5]	26,4 ± 4,8 [18,9 - 39,8 ]	26,5 ± 6,5 [18,6 - 47,1]

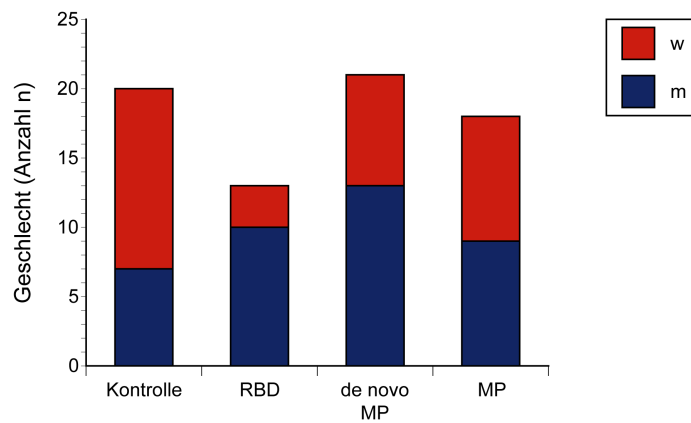
**Legende:** n = Anzahl der Studienteilnehmer; Geschlecht m = männlich, w = weiblich; BMI = Body mass index; RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = bisher nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

Geschlecht: Angaben der Absolutzahl und Prozent () m/w

Alter und BMI : Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und Spannbreite []

### *Geschlecht*

Nach Durchführung des Fisher Exakt Tests für das Merkmal Geschlecht zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Geschlechterverteilung zwischen den vier untersuchten Probandengruppen ( $p = 0,11$ ) (siehe Abbildung (Abb.) 3.1.). Deskriptiv waren in der Gruppe der RBD Patienten mehr männliche als weibliche Probanden, was die höhere Prävalenz der RBD bei Männern widerspiegelt.

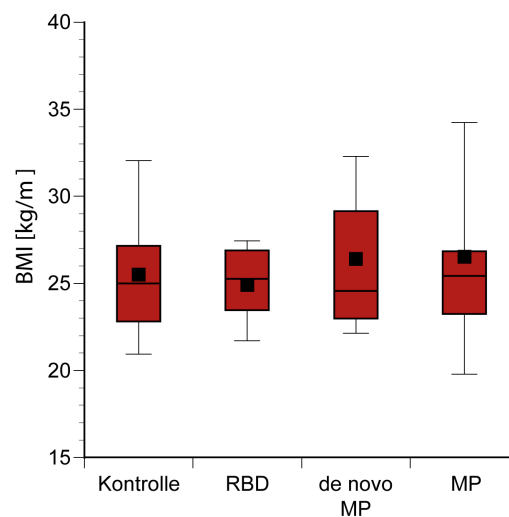


**Abb. 3.1.** Geschlechterverteilung der Gruppen

**Legende:** RBD = Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

#### Body mass index

Ebenso konnte hinsichtlich des Body mass indexes (BMI) keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,76$ )(siehe Abb. 3.2.).

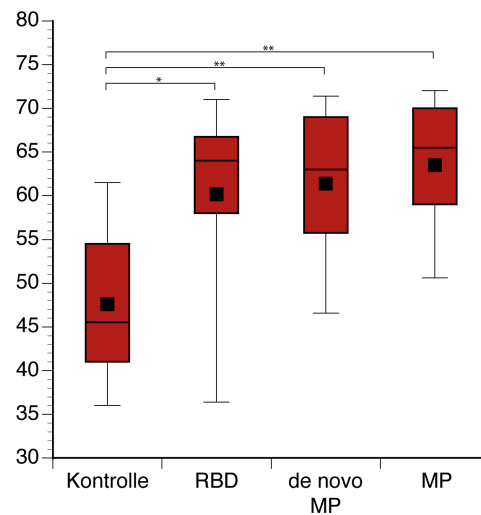


**Abb. 3.2.** Unterschiede in BMI zwischen den Gruppen

**Legende:** RBD = Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

*Alter*

In Bezug auf das Alter war die Kontrollgruppe signifikant jünger als die anderen drei untersuchten Patientengruppen (RBD  $p = 0,013$ ; de novo MP  $p = 0,001$ ; MP  $p < 0,001$ ). Aus diesem Grund sind unter 3A.3.1. die Ergebnisse des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest hinsichtlich des Alters korrigiert.



**Abb. 3.3.** Unterschiede in Alter zwischen den Gruppen

**Legende:** RBD = Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson,

\* = signifikant ( $p < 0,05$ ), \*\* = hoch signifikant ( $p < 0,01$ )

### 3A.1.2. Krankheitsrelevante Daten

Die medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson bemerkten die ersten motorischen Symptome im Durchschnitt vor 7,1 Jahren. Die de novo Gruppe dagegen durchschnittlich erst vor 1,3 Monaten. Das Auftreten der ersten RBD-typischen Beschwerden lag etwa 1 bis über 10 Jahre zurück.

Die Frage nach dyspeptischen Beschwerden bejahten 50% der gesunden Kontrollpersonen, 31% der Patienten mit RBD, 45% der de novo Patienten und 11% der therapierten Patienten mit Morbus Parkinson.

Über Störungen im autonomen Nervensystem (Miktion, Defäkation, Schlaf, Sexualfunktion) berichteten besonders alle drei untersuchten Patientengruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2. zusammengefasst.

**Tab. 3.2.** *Krankheitsrelevante Daten*

Daten	Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson	
			de novo MP	MP
Krankheitsdauer in Jahren	-	fraglich [1 - >10]	0,14 [0 - 1]	7,1 [0 - 24]
Dyspeptische Beschwerden ja / nein	3 / 3 (50% / 50%)	4 / 9 (30,8% / 69,2%)	9 / 11 (45% / 55%)	2 / 16 (11,1% / 88,9%)
Störungen im autonomen NS	1 / 5 (16,7% / 83,3%)	11 / 2 (84,6% / 15,4%)	14 / 5 (73,7% / 26,3%)	17 / 1 (94,4% / 5,6%)

**Legende:** NS = Nervensystem, RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; Krankheitsdauer in Jahren: Angaben als Mittelwert (MW) und Spannweite []; Dyspeptische Beschwerden ja / nein: Angaben der Absolutzahl und Prozent (); Störungen im autonomen NS: Angaben der Absolutzahl und Prozent ()

**Tab. 3.3.** *Dopaminerge Medikation der Patienten mit Morbus Parkinson*

Medikamente der Patienten mit Morbus Parkinson
Levodopa Monotherapie n = 2
Dopaminagonisten Monotherapie n = 4
Levodopa + Dopaminagonist n = 3 (1x Pramipexol, 2x Rotigotin)
Dopaminagonist + Dopaminagonist n = 1 (Pramipexol + Rotigotin)
Levodopa + Entacapon n = 1
Levodopa + MAO-B-Inhibitor n = 2 (1x Selegilin, 1x Rasagilin)
Levodopa + Pramipexol + Metixen n = 1
Pramipexol + Selegilin + Budipin n = 1
Levodopa + Pramipexol + Entacapon + Amantadin n = 2
Tiefenhirnstimulation n = 1

Tabelle 3.3. fasst die dopaminerge Medikation der medikamentös therapierten Morbus Parkinson Patienten (Gruppe 4) zusammen.

Zwei Patienten erhielten eine Levodopa Monotherapie und vier eine Dopaminagonisten-Monotherapie. Die übrigen Patienten befanden sich unter einer der oben dargestellten Kombinationstherapie. Ein Patient erhielt wurde unter Tiefenhirnstimulation ohne weitere medikamentöse Therapie untersucht.

### **3A.2. Fragebögen**

Die in der Studie durch Fragebögen erfassten krankheitsspezifischen Daten, die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen und die Ergebnisse zum Schlafverhalten sind in den Tabellen 3.4., 3.5., und 3.6. dargestellt.

#### **3A.2.1. Krankheitsstadium**

Mit Hilfe der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) und der Einteilung nach Hoehn und Yahr (H&Y) wurden die krankheitsspezifischen Informationen der Probanden erfasst. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.4. angegeben.

##### *Hoehn und Yahr*

Hinsichtlich des Stadiums nach Hoehn und Yahr (H&Y) ergab sich zwischen den de novo Patienten und den medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,235$ ).

##### *Unified Parkinson Disease Rating Scale*

Kein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den medikamentös noch nicht therapierten und den medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson bezüglich des Schweregrades des Morbus Parkinson ( $p = 0,78$ ) und den motorischen Einschränkungen ( $p = 0,967$ ) nachweisen. Signifikante Unterschiede zeigte der Vergleich der Patientengruppen mit M. Parkinson zu den RBD Patienten und den gesunden Kontrollpersonen (siehe Abb. 3.4.)

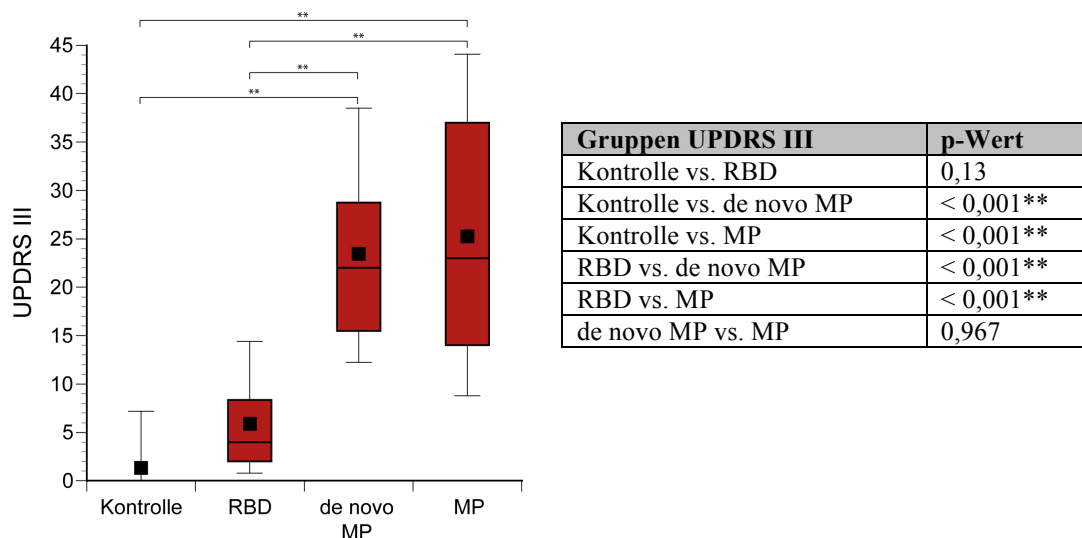
**Tab. 3.4. Krankheitsstadium**

Score		Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson	
				de novo MP	MP
UPDRS	UPDRS ges.	1,8 ± 3,1 [0 – 8]	10,7 ± 7,1 [3 – 25]	34,6 ± 15,4 [6 – 48]	39,8 ± 18,2 [11 – 69]
	UPDRS III	1,3 ± 3,3 [0 – 8]	5,9 ± 5 [0 – 16]	23,5 ± 10,5 [6 – 48]	25,3 ± 13,3 [5 – 46]
H&Y		0	0	1,5 [0 – 4]	2 [0 – 4]

**Legende:** UPDRS insg. und III = Unified Parkinson Disease rating Scale insgesamt und Part III, H&Y = Hoehn und Yahr, RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

UPDRS: Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und Spannweite []

H&Y: Angaben als Median und Spannweite []

**Abb. 3.4. UPDRS III**

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

\*\* = hoch signifikant



### 3A.2.2. Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologischen Leistungen oder Hinweise auf neuropsychologische Defizite wurden mit Hilfe des Mini Mental Status Test (MMST) und mit Hilfe des Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) untersucht (siehe Tab. 3.5.).

Da der PANDA erst seit 2007 ein fester Bestandteil dieser Studie war, liegen hierfür Daten von einer geringeren Anzahl Probanden vor.

**Tab. 3.5.** Neuropsychologische Testung

Scores	Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson		p-Wert
			de novo MP	MP	
MMST	29,8 ± 0,4 [29 – 30]	28,7 ± 1,2 [26 – 30]	28 ± 2,5 [19 – 30]	27,8 ± 1,96 [23 – 30]	0,123
PANDA	n = 5	n = 11	n = 9	n = 15	
	26,6 ± 3,9 [20 – 30]	24,9 ± 4,3 [15 – 29]	22,1 ± 6,3 [6 – 29]	22 ± 4,2 [13 – 29]	0,15

**Legende:** MMST = Mini mental status test, PANDA = Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, n = Anzahl Probanden

Die einfaktorielle ANOVA Analyse der neuropsychologischen Testungen ergab sowohl für den Mini mental status test als auch für den PANDA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es lagen in allen Probandengruppen keine höhergradigen neuropsychologischen Defizite vor.

### 3A.2.3. Schlafverhalten

Mit Hilfe des REM sleep behaviour disorder screening questionnaires (RBDSQ) sowie mit der Epworth Sleeping Scale kann das Schlafverhalten der Probanden charakterisiert werden. Der RBDSQ ist ein Teil der möglichen Diagnostik für RBD.

Die Mediane der Fragebögen welche sich auf das Schlafverhalten beziehen, wurden dem Kruskal-Wallis-Test, und bei vorliegen von Signifikanzen dem Mann-Whitney-U-Test unterzogen.

#### *Epworth sleeping scale*

Deskriptiv schienen Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine höhere Tagesmüdigkeit aufzuweisen. Statistisch ließ sich dieser Unterschied allerdings nicht nachweisen ( $p = 0,77$ ).

**Tab. 3.6.** Schlafverhalten

Score	Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson		p-Wert
			de novo MP	MP	
<b>RBDSQ</b>	1,5 [0 – 4]	9,5 [1 – 12]	4,5 [1 – 11]	4,0 [0 – 11]	< 0,001**
<b>ESS</b>	6 [2 – 7]	6,5 [1 – 18]	9,0 [3 – 19]	8,5 [3 – 18]	0,077

**Legende:** RBDSQ = REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire, ESS = Epworth Sleeping Scale, RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, n = Anzahl Probanden

Angaben als Median und Spannbreite [], \*\* = hoch signifikant

#### *REM sleep behaviour disorder screening questionnaires (RBDSQ)*

Bezüglich des REM-Schlafverhaltens ergaben sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p = < 0,001$ )(siehe Tab. 3.7).

Die Gruppe der RBD-Probanden unterschied sich hierbei signifikant von den gesunden Kontrollpersonen ( $p = 0,001$ ), den de novo M. Parkinson Patienten ( $p = 0,004$ ) sowie von den therapierten Patienten mit M. Parkinson ( $p = < 0,001$ ). Ebenso zeigten sowohl nicht therapierte als auch therapierte Patienten mit M. Parkinson signifikant häufiger als gesunde Kontrollpersonen charakteristische Symptome der REM-Schlaf-Verhaltensstörung ( $p_{\text{Kontrolle/de novo MP}} = 0,027$ ;  $p_{\text{Kontrolle/MP}} = 0,042$ ). Lediglich die beiden Parkinson Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p = 0,45$ ).

**Tab. 3.7. Ergebnisse RBDSQ**

Gruppen	p-Wert
Kontrolle vs. RBD	0,001**
Kontrolle vs. de novo MP	0,027*
Kontrolle vs. MP	0,042*
RBD vs. de novo MP	0,004**
RBD vs. MP	< 0,001**
de novo MP vs. MP	0,453

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, \* = signifikant, \*\* = hoch signifikant

### 3A.3. Der $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest

Drei Parameter charakterisieren die Geschwindigkeit der Magenentleerung:

**t(1/2)** wird in Minuten angegeben und beschreibt die Zeit, zu der die Hälfte des Substrates metabolisiert wurde

**t(lag)** wird ebenfalls in Minuten angegeben und gibt die Zeit der maximalen Magenentleerungsgeschwindigkeit an

**GEC** ist ein errechneter Magenentleerungskoeffizient

#### 3A.3.1. Ergebnisse $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest

##### *Deskriptive Statistik*

Tabelle 3.8. stellt die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Atemtestparameter t(1/2), t(lag) und GEC der vier untersuchten Gruppen dar.

Da das Alter signifikant mit den Atemtestparametern korreliert (siehe 3A.1.1.), sind die p-Werte für das mittlere Alter der Probandengruppen korrigiert.

Nach Berechnung der Signifikanzen mit der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen für  $t(1/2)$  ( $p < 0,001$ ), für  $t(\text{lag})$  ( $p < 0,001$ ) und signifikante Unterschiede für GEC ( $p = 0,017$ ), so dass mit Post Hoc Tests nach Unterschieden zwischen den Gruppen gesucht wurde.

**Tab. 3.8.** Beschreibende Statistik der Atemtestparameter

	Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson		p-Wert
			de novo MP	MP	
	n = 20	n = 13	n = 21	n = 18	
<b>t(1/2) [min]</b>	123,3 ± 16,6	126,6 ± 25,7	166,1 ± 32,4	203 ± 46,76	< 0,001**
<b>t(lag) [min]</b>	96,9 ± 21,2	95,5 ± 19,6	120,6 ± 23,2	117,8 ± 21,2	< 0,001**
<b>GEC</b>	3,2 ± 0,86	3,3 ± 0,66	2,69 ± 0,63	2,56 ± 0,55	0,017*

**Legende:**  $t(1/2)$  = Zeit, zu der die Hälfte des Substrats metabolisiert wurde;  $t(\text{lag})$  = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient; min = Minute;

RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson,

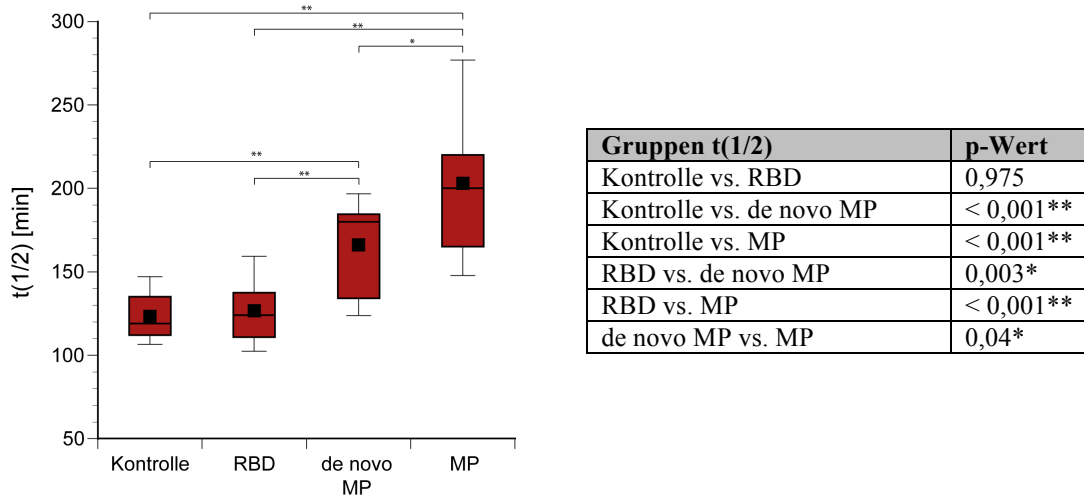
\* = signifikant, \*\* = hoch signifikant

### $t(1/2)$

Patienten mit Morbus Parkinson zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und zu Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine langsamere Metabolisierung des Substrats.

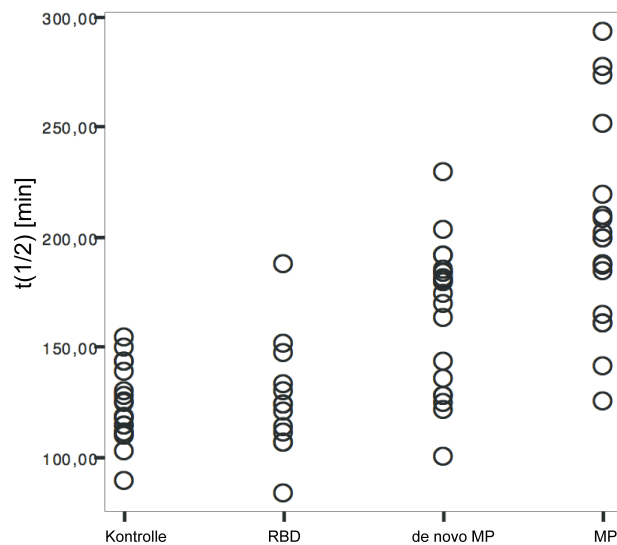
Sowohl nicht medikamentös therapierte als auch medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson wiesen mit dem Post Hoc Test nach Games-Howell signifikant höhere  $t(1/2)$  Werte als gesunde Kontrollpersonen auf, und haben somit eine signifikant langsamere Entleerung des Magens. Ebenso unterschied sich die Metabolisierung der beiden Gruppen mit M. Parkinson signifikant von der Metabolisierung bei RBD Patienten. Aber auch therapierte Patienten mit M. Parkinson wiesen einen signifikant

Unterschied im Gegensatz zu de novo Patienten auf. Die gesunde Kontrollgruppe und die RBD Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede in ihren mittleren  $t(1/2)$ -Werten (Abb. 3.5.). Die Verteilung der Werte ist in Abb. 3.6. dargestellt.



**Abb. 3.5.** Boxplot  $t(1/2)$

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, \* = signifikant, \*\* = hoch signifikant



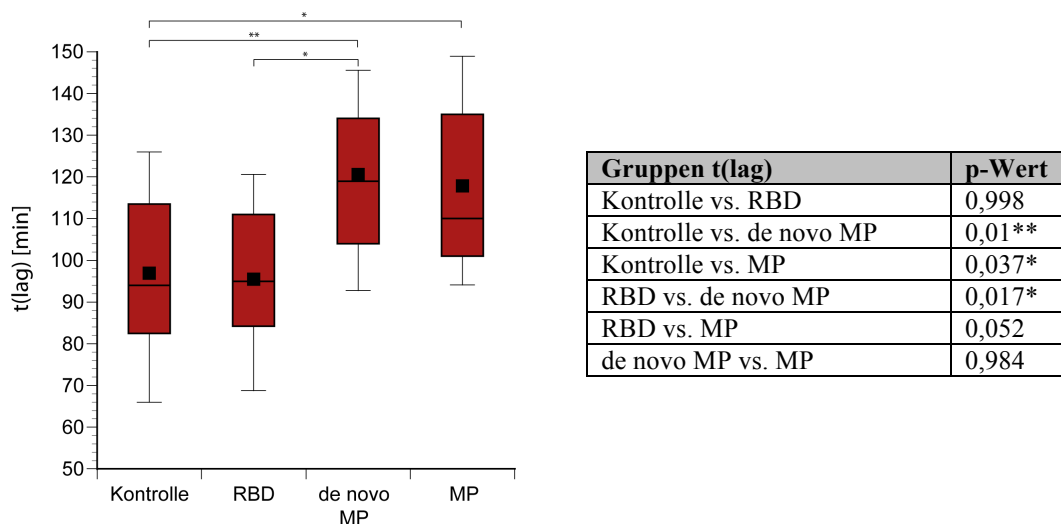
**Abb. 3.6.** Scatterblot  $t(1/2)$

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

$t(\text{lag})$

Für Patienten mit M. Parkinson ließ sich mit Hilfe des Post Hoc Test nach Scheffé eine signifikant langsamere maximale Magenentleerungsgeschwindigkeit als für gesunde Kontrollpersonen nachweisen (Abb. 3.7.).

Sowohl nicht medikamentös therapierte als auch medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson zeigten signifikant höhere  $t(\text{lag})$  Werte als gesunde Kontrollpersonen. Ebenso ließ sich für die Gruppe der de novo Patienten mit M. Parkinson eine signifikant langsamere maximale Entleerungsgeschwindigkeit als für die RBD Gruppe darlegen. Keine signifikanten Unterschiede wiesen die RBD Patienten gegenüber den gesunden Kontrollpersonen wie auch gegenüber den Patienten mit einem therapierten Morbus Parkinson auf. Auch die beiden Parkinson Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit.

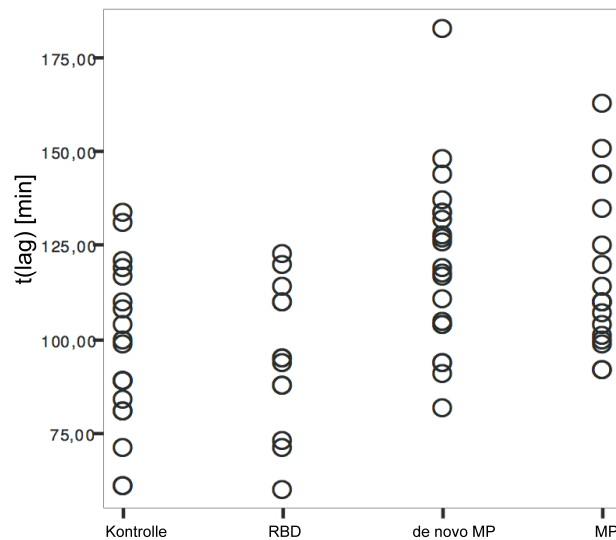


**Abb. 3.7.** Boxplot  $t(\text{lag})$

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson \* = signifikant, \*\* = hoch signifikant

Die Verteilung der einzelnen  $t(\text{lag})$  Werte pro Gruppe sind in Abbildung 3.8. dargestellt

**Abb. 3.8.** Scatterblot  $t(\text{lag})$

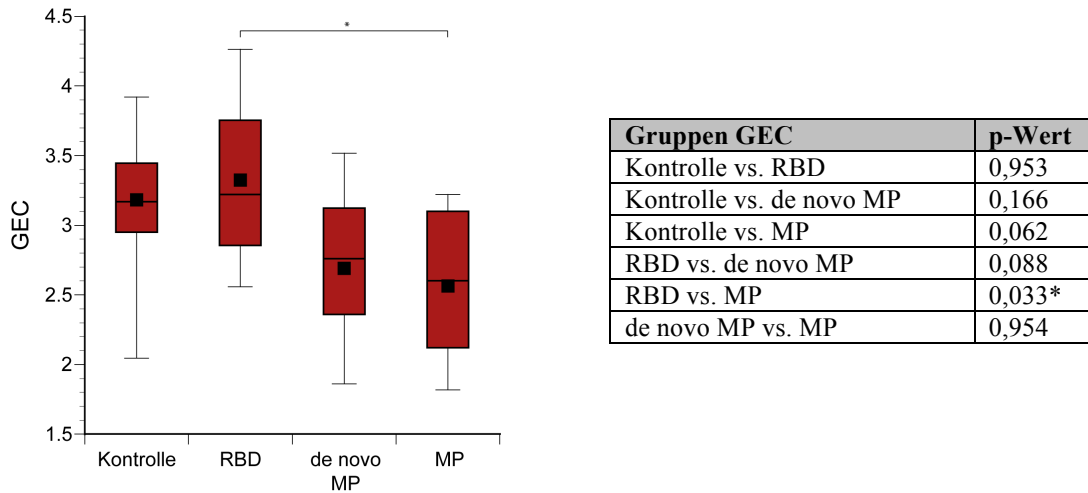


**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

### GEC

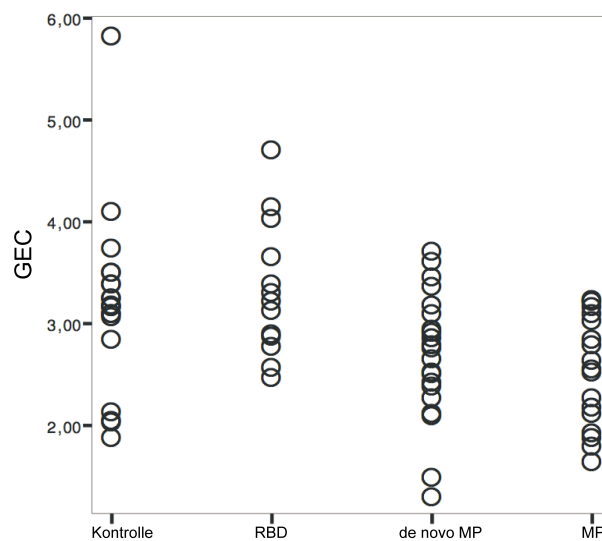
Für medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson ließ sich nach Scheffé ein signifikant niedrigerer Magenentleerungskoeffizient als für Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung nachweisen (Abb. 3.9).

Die mittleren GEC Werte der einzelnen Probanden der Gruppen zeigt Abb. 3.9. Die Verteilung der einzelnen GEC Werte ist in Abb. 3.10. dargestellt.



**Abb. 3.9. Westernblot GEC**

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, \* = signifikant, \*\* = hoch signifikant



**Abb. 3.10. Scatterblot GEC**

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson



### 3A.3.2. Korrelationen $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest und Demographische Daten

#### $^{13}\text{C}$ -Octanoat Atemtest und Alter

Das gesamte Patientenkollektiv sowie die einzelnen Probanden der vier untersuchten Gruppen wurden in vier Altersdekaden aufgeteilt (30-40 Jahre, 41-50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre und 71-80 Jahre). Für jede Altersdekade wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Atemtestparameter ( $t(1/2)$ ,  $t(\text{lag})$ , GEC) ermittelt und in Tabelle 3.9. dargestellt.

**Tab. 3.9.** Atemtestparameter ermittelt nach Altersdekaden

		Alter				
		30-40	41-50	51-60	61-70	71-80
Kontrolle	n	5	7	5	3	0
	$t(1/2)$	$110,6 \pm 11,6$	$127,6 \pm 11$	$126,8 \pm 17,9$	$106,7 \pm 7,6$	-
	$t(\text{lag})$	$91,4 \pm 11,7$	$104,4 \pm 20,4$	$103,4 \pm 24,1$	$70,3 \pm 10,7$	-
	GEC	$3,67 \pm 1,4$	$2,9 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,6$	$3,34 \pm 0,35$	-
RBD	n	2	0	2	7	2
	$t(1/2)$	$123 \pm 15,6$	-	$119 \pm 16,97$	$132,4 \pm 33,8$	$117,5 \pm 4,95$
	$t(\text{lag})$	$83 \pm 16,97$	-	$99 \pm 15,6$	$99,3 \pm 24,4$	$92 \pm 4,2$
	GEC	$2,96 \pm 0,25$	-	$3,77 \pm 0,54$	$3,3 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,3$
de novo MP	n	1	3	4	9	4
	$t(1/2)$	186	$164,3 \pm 24,8$	$125,3 \pm 17,8$	$172,4 \pm 28,8$	$189 \pm 29,9$
	$t(\text{lag})$	148	$123 \pm 7,8$	$103,8 \pm 22,3$	$117,6 \pm 19,1$	$135,5 \pm 33,6$
	GEC	2,5	$3,04 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,8$
MP	n	0	2	3	10	3
	$t(1/2)$	-	$187,5 \pm 0,7$	262	$189,7 \pm 41,1$	$198 \pm 5,5$
	$t(\text{lag})$	-	$122,5 \pm 17,7$	$138,3 \pm 16,3$	$108,3 \pm 15,7$	$126 \pm 32,7$
	GEC	-	$2,86 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,6$
Insgesamt	n	8	12	14	29	9
	$t(1/2)$	$123,1 \pm 28,1$	$146,8 \pm 28,3$	$154,4 \pm 62,2$	$161,9 \pm 43,4$	$176,1 \pm 47,1$
	$t(\text{lag})$	$96,4 \pm 23,9$	$112,1 \pm 18,9$	$110,4 \pm 25,2$	$105,1 \pm 22,6$	$122,4 \pm 32,1$
	GEC	$3,35 \pm 1,15$	$2,95 \pm 0,5$	$3 \pm 0,7$	$2,85 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,7$

**Legende:** RBD = REM-Schlaf-Verhaltensstörung; de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; n = Anzahl Probanden,  $t(1/2)$  = Zeit, wann die Hälfte des Substrats metabolisiert wurde;  $t(\text{lag})$  = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson sowie die zugehörigen Signifikanzen  $p$  bestätigten die deskriptiven Daten der obigen Tabelle. Hoch signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen dem Alter und dem  $t(1/2)$  Wert ( $p = 0,008$ ). Mit zunehmenden Alter nimmt die Zeit, in der die Hälfte des Substrates im Magen metabolisiert wurde signifikant zu. Tabelle 3.10. gibt die Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson und die Signifikanz  $p$  der einzelnen Untersuchungen wieder.

**Tab. 3.10.** Korrelationen Atemtestparameter und Alter

	Korrelation Alter
<b>t(1/2)</b>	$r = 0,31$
	$p = 0,008^{**}$
<b>t(lag)</b>	$r = 0,11$
	$p = 0,38$
<b>GEC</b>	$r = - 0,228$
	$p = 0,054$

**Legende:**  $t(1/2)$  = Zeit, wann die Hälfte des Substrates wurde;  $t(lag)$  = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient;  $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $p$  = Signifikanz,  $^{**}$  = hoch signifikant

Da die Atemtestergebnisse signifikant mit dem Alter der Probanden korrelieren und die zwischen den einzelnen Gruppen existierenden Altersunterschiede als signifikant zu werten sind, sind die oben errechneten Atemtestergebnisse nach dem Alter korrigiert, um für den Faktor „Alter“ und eine damit verbundenen Beeinflussung der Atemtestergebnisse zu kontrollieren.

### <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest und Geschlecht

In Tabelle 3.11. sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Atemtestparameter  $t(1/2)$ ,  $t(lag)$  und GEC für die jeweils männlichen und weiblichen Probanden sowohl der einzelnen Gruppen als auch der gesamten Probanden dargestellt.

Deskriptiv ließ sich kein Unterschied der Magenentleerung zwischen den beiden Geschlechtern darstellen. Auch nach Errechnung des Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson ergaben sich keine signifikanten Abhängigkeiten für die Parameter  $t(1/2)$ ,  $t(\text{lag})$  und GEC und das Geschlecht der Probanden (siehe Tabelle 3.12.)

**Tab. 3.11.** Atemtestparameter nach Geschlecht

		Gruppe				Insgesamt
		Kontrolle	RBD	de novo MP	MP	
m	n	7	10	13	9	39
	t(1/2)	109,4 ± 13,3	121,2 ± 20,1	163,9 ± 37,7	202,8 ± 49,9	152,2 ± 48,4
	t(lag)	82,3 ± 14,7	96,1 ± 20,2	119,9 ± 26,5	115,3 ± 18,9	106 ± 25,4
	GEC	3,6 ± 1,1	3,5 ± 0,7	2,7 ± 0,7	2,4 ± 0,6	2,98 ± 0,9
w	n	13	3	8	9	33
	t(1/2)	125,7 ± 12,9	144,7 ± 39,1	169,3 ± 23,2	203,2 ± 46,5	159,2 ± 43,2
	t(lag)	103,2 ± 20,8	93,3 ± 21,6	121,6 ± 18,2	120,3 ± 24,3	111,4 ± 22,8
	GEC	3,1 ± 0,6	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,5	2,9 ± 0,5

**Legende:** RBD = REM-Schlaf-Verhaltensstörung; de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; n = Anzahl Probanden,  $t(1/2)$  = Zeit, wann die Hälfte des Substrats metabolisiert wurde;  $t(\text{lag})$  = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient

**Tab. 3.12.** Korrelation Atemtestparameter und Geschlecht

	Korrelation Geschlecht
t(1/2)	$r = 0,13$
	$p = 0,29$
t(lag)	$r = 0,154$
	$p = 0,2$
GEC	$r = -0,1$
	$p = 0,4$

**Legende:**  $t(1/2)$  = Zeit, in der die Hälfte des Substrates metabolisiert worden ist;  $t(\text{lag})$  = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient;  $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson,  $p$  = Signifikanz

*<sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest und BMI*

BMI Werte von Normalgewichtigen Personen liegen bei einem BMI von 18,5 bis 25. Ab einer Körpermassenzahl von 25 spricht man von Präadipositas und ab 30 von Adipositas. Ein BMI von unter 18,5 bezeichnet man als Untergewicht. Tabelle 3.13. veranschaulicht den Zusammenhang zwischen den Atemtestparametern und dem BMI nach dieser Gewichtsklassifikation der WHO.

**Tab. 3.13. Atemtestparameter und BMI**

		BMI		
		< 25	25 - 30	> 30
<b>Kontrolle</b>	<b>n</b>	10	7	3
	<b>t(1/2)</b>	117,4 ± 13,7	122,6 ± 17,7	122,7 ± 16,8
	<b>t(lag)</b>	94,7 ± 24,7	97,7 ± 24,7	95 ± 31,8
	<b>GEC</b>	3,4 ± 1,1	3,2 ± 0,7	2,9 ± 0,5
<b>RBD</b>	<b>n</b>	6	7	0
	<b>t(1/2)</b>	129,8 ± 30,1	123,9 ± 23,5	-
	<b>t(lag)</b>	88,2 ± 15,7	101,7 ± 21,5	-
	<b>GEC</b>	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,8	-
<b>de novo MP</b>	<b>n</b>	11	5	5
	<b>t(1/2)</b>	171 ± 32	184,4 ± 14,9	137 ± 30,5
	<b>t(lag)</b>	123,5 ± 26,2	128,4 ± 14,9	106,4 ± 20,2
	<b>GEC</b>	2,7 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,9 ± 0,6
<b>MP</b>	<b>n</b>	6	9	3
	<b>t(1/2)</b>	178,2 ± 45,5	209,6 ± 41,6	233 ± 55,7
	<b>t(lag)</b>	113,3 ± 25,3	118,1 ± 19,8	126 ± 22,6
	<b>GEC</b>	2,8 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,5 ± 0,7
<b>Insgesamt</b>	<b>n</b>	33	28	11
	<b>t(1/2)</b>	148,6 ± 39,3	161,9 ± 48,6	159,3 ± 57,7
	<b>t(lag)</b>	106,5 ± 25,5	110,8 ± 23	108,6 ± 24,8
	<b>GEC</b>	3 ± 0,8	2,9 ± 0,7	2,8 ± 0,6

**Legende:** RBD = REM-Schlaf-Verhaltensstörung; de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; n = Anzahl Probanden, t(1/2) = Zeit, wann die Hälfte des Substrats metabolisiert wurde; t(lag) = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient, BMI = Body mass index

Rein deskriptiv schien sich bei den medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson die Magenentleerung mit zunehmendem BMI zu verlangsamen. Dies zeigte sich bei der Zusammenfassung der Gruppen nicht mehr.

Auch nach Berechnung der Korrelationsanalyse nach Pearson (Tabelle 3.14) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und den Atemtestparametern festgestellt werden.

**Tab. 3.14.** *Korrelation Atemtestparameter und BMI*

	Korrelation BMI
<b>t(1/2)</b>	r = 0,16
	p = 0,18
<b>t(lag)</b>	r = 0,006
	p = 0,62
<b>GEC</b>	r = -0,16
	p = 0,19

**Legende:** BMI = body mass index, t(1/2) = Zeit, wann die Hälfte des Substrates metabolisiert wurde; t(lag) = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient; r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanz

### 3A.3.3. Korrelationen <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtest und Morbus Parkinson

Patientin mit Morbus Parkinson weisen eine verzögerte Magenentleerung auf (siehe 3A.3.1). Inwieweit dies mit der Krankheitsschwere, dem Schweregrad und der Krankheitsdauer in einem Zusammenhang steht wurde im Folgenden geprüft.

#### *UPDRS gesamt*

Tabelle 3.15. stellt deskriptiv die Parameter der Magenentleerung des Atemtests auf den UPDRS Score der Patienten mit M. Parkinson dar. Der Gesamtscore des UPDRS unterteilt die Schwere des Morbus Parkinson in ein leichtes (0 – 30 Punkte), ein mittleres (31 – 60 Punkte) und ein schweres (> 60 Punkte) Krankheitsstadium. Betrachtet wurden nur die Patienten mit M. Parkinson. Für die Berechnung der

Korrelationen wurden nicht medikamentös therapierte Patienten (de novo) und medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson (MP) zu einer Gruppe mit Patienten mit M. Parkinson gesamt (MP ges.) zusammen gefasst.

**Tab. 3.15.** Atemtestparameter und UPDRS gesamt

		UPDRS Score gesamt		
		0 - 30	31 - 60	> 60
de novo MP	n	10	10	1
	t(1/2)	156,3 ± 36,1	176,1 ± 28,5	164
	t(lag)	119,3 ± 22,3	123,5 ± 25,7	104
	GEC	2,9 ± 0,7	2,5 ± 0,6	2,7
MP	n	4	10	4
	t(1/2)	175 ± 33,5	221,9 ± 51,5	179,8 ± 22,8
	t(lag)	119,3 ± 13,1	125,6 ± 22,8	98,4 ± 6,1
	GEC	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,6	2,8 ± 0,6
MP ges.	n	14	20	5
	t(1/2)	172,4 ± 38,2	196,2 ± 46,4	166,7 ± 38,1
	t(lag)	125,1 ± 19,7	122,5 ± 22,5	95,7 ± 8,6
	GEC	2,7 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,9 ± 0,6

**Legende:** de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP ges. = alle Probanden mit MP; n = Anzahl Probanden, t(1/2) = Zeit, wann die Hälfte des Substrats metabolisiert wurde; t(lag) = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient,, UPDRS = Unified Parkinson Disease rating Scale

Deskriptiv schien die Magenentleerung in einem mittelschweren Krankheitsstadium am langsamsten. Sowohl in einem leichten Stadium des M. Parkinson als auch wieder in schweren Stadien ließ sich eine schnellere Entleerung erkennen. Ebenso zeigten nicht medikamentös therapierte Patienten mit M Parkinson (de novo) eine schnellere Magenentleerung (t1/2) als medikamentös therapierte Patienten. Hier war der Unterschied allerdings nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

*UPDRS Part III*

Vor allem der dritte Teil des UPDRS Fragebogens bezieht sich auf die Parkinson typischen motorischen Symptome und charakterisiert somit den Schweregrad der Erkrankung am besten.

**Tab. 3.17.** Atemtestparameter und UPDRS III

		UPDRS III			
		0 – 10	11 - 20	21 - 30	> 30
de novo MP	n	2	7	7	5
	t(1/2)	114,5 ± 19,1	167 ± 31,2	172,7 ± 37	176,2 ± 10,6
	t(lag)	93,5 ± 16,2	129,9 ± 14,5	123,9 ± 31,5	113,8 ± 14,4
	GEC	3,4 ± 0,3	2,9 ± 0,7	2,4 ± 0,6	2,6 ± 0,3
MP	n	2	6	4	6
	t(1/2)	164 ± 53,7	210 ± 54,2	237,5 ± 45,4	186 ± 26,7
	t(lag)	117,5 ± 10,6	128,5 ± 25,2	127 ± 19,6	101,2 ± 10,4
	GEC	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,6	2,5 ± 0,7	2,8 ± 0,5
MP ges.	n	4	13	11	11
	t(1/2)	139,3 ± 43,6	186,9 ± 47	196,3 ± 50,1	181,6 ± 20,7
	t(lag)	105,5 ± 17,8	129,2 ± 19,4	125 ± 26,7	106,9 ± 13,4
	GEC	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,4 ± 0,6	2,8 ± 0,4

**Legende:** de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson; MP ges. = alle Probanden mit MP; n = Anzahl Probanden, t(1/2) = Zeit, wann die Hälfte des Substrats metabolisiert wurde; t(lag) = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient, UPDRS III = Unified Parkinson Disease rating Scale Teil 3

Deskriptiv erschien der Grad der motorischen Einschränkungen und eine verzögerte Magenentleerung in einem Zusammenhang zu stehen. Mit steigendem Grad der motorischen Einschränkungen verlangsamt sich die Metabolisierung des Substrats (siehe MP gesamt). Untersuchte man allerdings den Zusammenhang zwischen der Magenentleerung und dem UPDRS Teil III bei allen Patienten mit M. Parkinson, so ergab sich keine signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ).

*Hoehn & Yahr*

Die Parameter des Atemtests in Bezug auf den Grad der Behinderung nach Hoehn & Yahr sind in Tabelle 3.19. dargestellt. Bedacht sind nur Patienten mit M. Parkinson, da gesunde Kontrollpersonen und RBD Patienten keinen Punktwert auf der Hoehn & Yahr Skala erhalten.

**Tab. 3.19.** Atemtestparameter und Hoehn & Yahr

	Hoehn und Yahr			
	1	2	3	>4
<b>n</b>	18	13	6	2
<b>t(1/2)</b>	178,6 ± 48,7	187,9 ± 47,3	185,5 ± 22,7	186,5 ± 31,2
<b>t(lag)</b>	123,2 ± 17	124,3 ± 28,7	103,8 ± 12,1	98 ± 8,5
<b>GEC</b>	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,7	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,6

**Legende:** n = Anzahl der Patienten; t(1/2) = Zeit, wann die Hälfte des Substrates metabolisiert wurde; t(lag) = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Hoehn & Yahr Stadien und den Parametern der Magenentleerung.

*Erkrankungsdauer*

**Tab. 3.20.** Atemtestparameter und Erkrankungsdauer

	Korrelation Krankheitsdauer
<b>t(1/2)</b>	r = 0,32
	p = 0,057
<b>t(lag)</b>	r = -0,074
	p = 0,67
<b>GEC</b>	r = -0,18
	p = 0,295

**Legende:** t(1/2) = Zeit, wann die Hälfte des Substrates metabolisiert wurde; t(lag) = Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit; GEC = Gastric emptying coefficient; r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, p = Signifikanz



Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Magenentleerung und der Krankheitsdauer ließ sich nicht nachweisen. Lediglich für  $t(1/2)$  zeigt sich ein Trend ( $p = 0,057$ ) (siehe Tab. 3.20).

### **3B Ergebnisse Teilprojekt „Ghrelin“**

#### **3B.1. Die Studienpopulation Ghrelin**

Den Probanden wurde zu acht definierten Zeitpunkten (-10, 0, 15, 30, 60, 120, 180, 300 Minuten) während des sechsstündigen Atemtests Blut für die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin Blut abgenommen. Untersuchungsergebnisse für Ghrelin liegen für 20 gesunde Kontrollpersonen, 11 Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, 19 nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson (de novo MP) und 20 medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson (MP) vor.

Hierbei unterscheidet sich die Kontrollgruppe von der Kontrollgruppe, welche an dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest teilnahm. Die unterschiedliche Probandenzahl zwischen dem Atemtest und der Hormonbestimmung erklärt sich zum Teil daher, das bei zwei Probanden auf Grund von Unwohlsein und bei zwei Probanden auf Grund von Ohnmacht die Blutentnahmen vor Beendigung des Atemtests abgebrochen werden mussten. Auf der anderen Seite liegen von zwei Probanden der Gruppe der therapierten Patienten mit Morbus Parkinson Blutproben, aber keine Atemtest Ergebnisse vor. Ursächlich hierfür ist der Abbruch des Atemtests in der letzten Stunde, also zwischen der letzten Blutentnahme und Ende des Atemtests.

##### **3B.1.1. Demographische Daten**

Insgesamt liegen von 70 Probanden Daten für die Bestimmungen der Serumkonzentrationen von Ghrelin vor.

Tabelle 3.21. stellt in differenzierter Form die Angaben zu Alter, Erkrankungsdauer, Gewicht, Körpergröße und somit BMI der 70 Probanden dar, von welchen Blutproben für die Bestimmung von Ghrelin vorliegen.

**Tab. 3.21.** Demographische Daten Ghrelin

Daten	Kontrolle	RBD	Morbus Parkinson	
			de novo MP	MP
<b>n = 70</b>	20	11	19	20
<b>Geschlecht m / w</b>	12 / 8 (73% / 27%)	10 / 1 (91% / 9 %)	12 / 7 (63% / 37%)	9 / 11 (45% / 65%)
<b>Alter in Jahren</b>	55,2 ± 8,8 [35 – 68]	61,6 ± 11,5 [30 – 71]	62,4 ± 11,2 [32 – 83]	63,65 ± 8,5 [42 – 74]
<b>BMI</b>	28,1 ± 5,1 [21,1 ± 38,8]	25,5 ± 1,7 [23,2 ± 27,5]	25,6 ± 3,8 [18,9 – 32]	26,1 ± 6,5 [18,2 ± 47]
<b>Krankheitsdauer in Jahren</b>	keine	fraglich [1 – 10]	1,1 [0 – 1]	3,9 [0 – 24]

**Legende:** n = Anzahl der Studienteilnehmer pro Gruppe, Geschlecht m = männlich, Geschlecht w = weiblich, BMI = Body mass index, RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

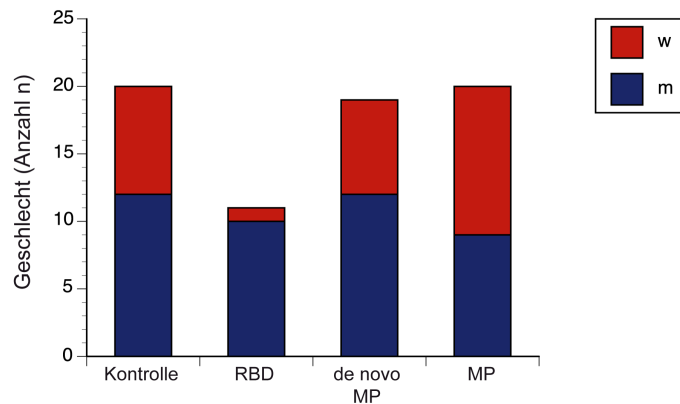
Geschlecht: Angaben der Absolutzahl und Prozent () m/w

Alter und BMI : Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und Spannbreite []

Gruppe 1 umfasste 20 gesunde Kontrollpersonen (12 Männer, 8 Frauen), welche einen mittleren Altersdurchschnitt von 55,15 Jahren und einen mittleren BMI von 28,1 aufwiesen. Die Gruppe der 11 RBD Patienten (10 Männer, 1 Frau) ist bei einem mittleren BMI von 25,5 Jahren im Durchschnitt 61,6 Jahre alt. Die Erkrankungsdauer war fraglich, da die meisten Patienten sich nicht an einen genauen Beginn der ersten Symptome erinnern konnten. 19 nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson (12 Männer, 7 Frauen) bilden die Gruppe 3. Bei einem Altersdurchschnitt von 62,4 Jahren und einem mittleren BMI von 25,6 berichteten die Probanden über eine mittlere Krankheitsdauer (= der Zeitpunkt, zu welchem die Probanden die ersten motorischen Symptome bemerkten) von 1,1 Jahren. Im Gegensatz dazu bemerkten die medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson im Schnitt vor 3,9 Jahren die ersten motorischen Symptome. Die insgesamt 20 Probanden der Gruppe 4 (9 Männer, 11 Frauen) waren im Durchschnitt bei einem BMI von 26,1 durchschnittlich 63,6 Jahre alt.

*Geschlecht*

Abbildung 3.11. zeigte die Geschlechterverteilung der vier Gruppen.



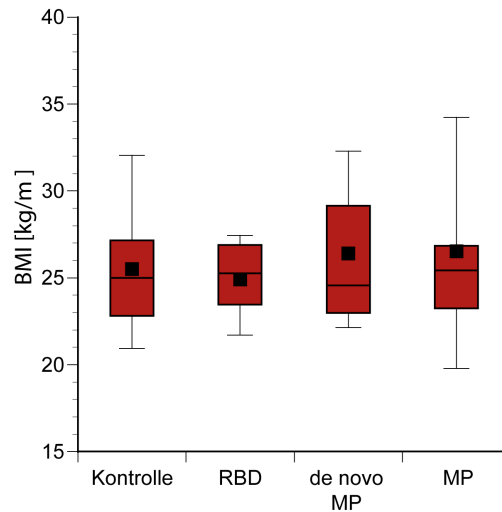
**Abb. 3.11.** *Geschlechterverteilung der Gruppen Ghrelin*

**Legende:** RBD = Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapiert Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

Deskriptiv stellte sich, abgesehen von der Gruppe der RBD Patienten, ein ähnliches Geschlechterverhältnis dar.

*BMI*

Hinsichtlich des BMI ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Da die Kontrollgruppe einen höheren BMI als die anderen drei Gruppen aufwies (siehe Abb. 3.12.), sind die Ergebnisse der Bestimmung der Serumkonzentration von Ghrelin nach dem BMI korrigiert.

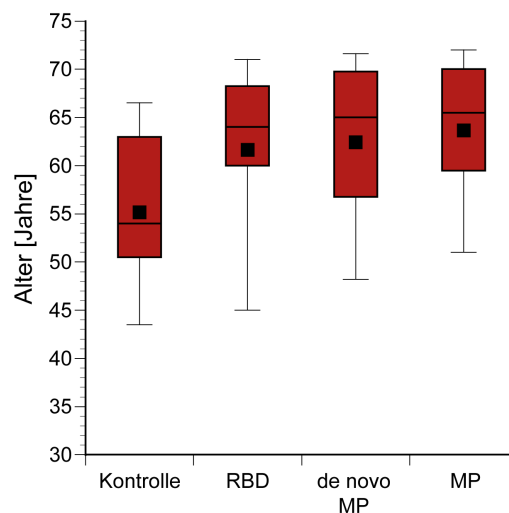


**Abb. 3.12.** BMI der Gruppen Ghrelin

**Legende:** RBD = Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapiert Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

### Alter

In Abbildung 3.13. ist die Altersverteilung der untersuchten Probandengruppen dargestellt. Deskriptiv schien die Kontrollgruppe im Gegensatz zu den anderen gering jünger, so dass die Ergebnisse neben dem BMI auch für das Alter korrigiert wurden



**Abb. 3.13.** Alter der Gruppen Ghrelin

**Legende:** RBD = Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapiert Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

### 3B.1.2. Deskriptive Statistik Ghrelin

Die deskriptive Statistik der Ghrelin Untersuchungen mit Mittelwerten und Standardabweichungen zu den acht verschiedenen Zeitpunkten sind für die 20 Probanden der Kontrollgruppe, die 11 Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die 19 Patienten der nicht medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson und für die 20 medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson in Tabelle 3.22. dargestellt.

-10 entspricht dem Basiswert nach einer Nüchternheitsperiode von mindestens 12 Stunden. Zum Zeitpunkt 0 wurde das Frühstück eingenommen. Die anderen Zeitpunkte entsprechen dem Zeitabstand in Minuten nach dem Frühstück.

**Tab. 3.22.** Deskriptive Statistik Ghrelin

Zeit	Kontrollen	RBD	Morbus Parkinson		p-Wert
			de novo MP	MP	
Ghrelin (pg/ml)					
-10	970 ± 324	816 ± 299	857 ± 249	849 ± 221	0,89
0	973 ± 318	806 ± 264	859 ± 246	868 ± 259	0,79
15	927 ± 347	849 ± 304	772 ± 288	856 ± 268	0,79
30	896 ± 319	803 ± 249	835 ± 313	846 ± 325	0,96
60	826 ± 286	780 ± 252	745 ± 185	859 ± 415	0,63
120	891 ± 253	753 ± 260	752 ± 239	811 ± 388	0,77
180	953 ± 336	858 ± 334	778 ± 263	785 ± 337	0,80
300	1072 ± 551	836 ± 317	829 ± 269	833 ± 357	0,63

**Legende:** Angabe in Mittelwerten (MW) ± Standardabweichung (SD)

RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

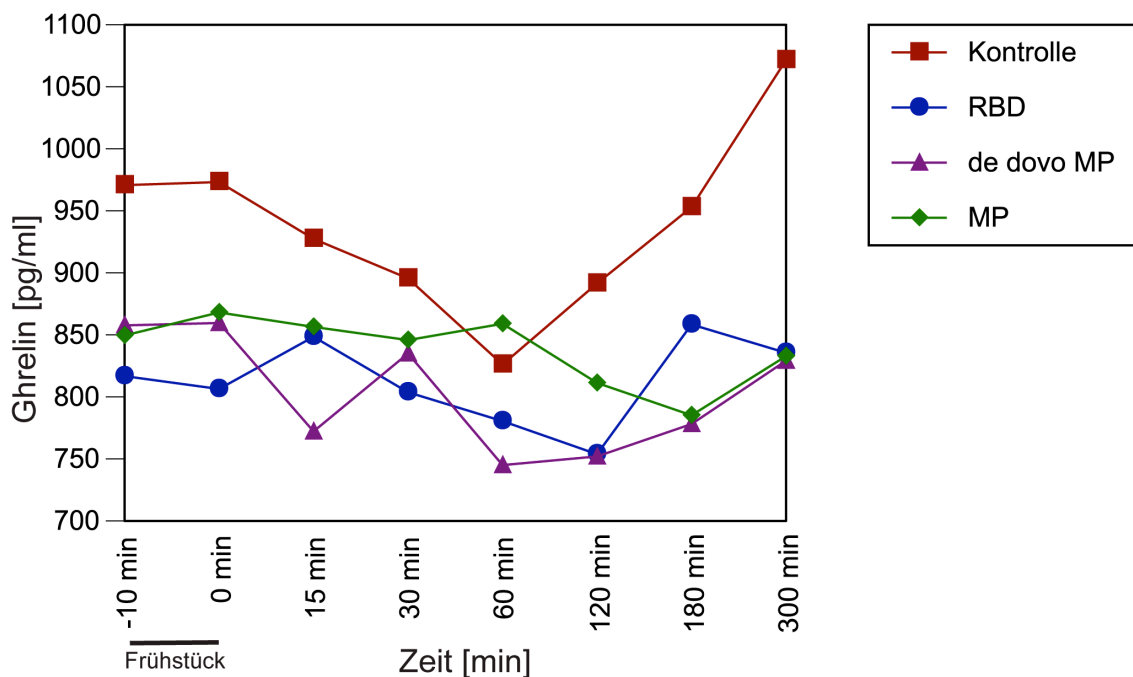
Die Ghrelin Nüchternwerte zum Zeitpunkt -10 unterschieden sich zwischen den vier verschiedenen Gruppen in einer multifaktoriellen ANOVA Analyse nicht signifikant voneinander ( $p = 0,375$ ). Direkt nach dem Frühstück zum Zeitpunkt 0 sowie zu den nachfolgenden Zeitpunkten ließen sich, betrachtete man nur die einzelnen Zeitpunkte der Blutabnahme, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Probandengruppen feststellen (p-Werte siehe Tabelle 3.22.).

Der Test der Innersubjekteffekte zeigte jedoch, dass sich die unterschiedlichen Zeitpunkte der Blutentnahmen für die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin signifikant unterschieden ( $p = 0,002$ ). Die Gruppenzugehörigkeit schien dabei jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Werte zu haben, zeigten aber bei einem  $p$ -Wert von 0,055 einen Trend.

Untersuchte man die Kurvenverläufe zwischen den einzelnen Gruppen, so konnten mit dem Test der Zwischensubjekteffekte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen der einzelnen Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,456$ ).

### 3B.1.3. Kurvenverläufe Ghrelin

Betrachtete man die Kurvenverläufe des Peptidhormons Ghrelin in Abbildung 3.14. getrennt nach Gruppen, so schienen sich die Kurvenverläufe der vier Gruppen voneinander zu unterscheiden.



**Abb. 3.14.** Ghrelin Kurvenverläufe

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

Die gesunde Kontrollgruppe zeigte einen biphasischen Kurvenverlauf mit einem konstanten Abfall der Serumkonzentrationen von Ghrelin nach dem Frühstück bis zu einem Zeitpunkt von 60 Minuten nach dem Essen (Basiswert:  $970 \pm 324$  pg/ml; 60(min):  $826 \pm 286$  pg/ml). Nach dieser frühen postprandialen Phase stiegen die Serumkonzentrationen stetig an, bis sie ihr Maximum 300 Minuten nach dem Frühstück erreichten (300(min):  $1072 \pm 551$  pg/ml).

Anders stellten sich die Kurvenverläufe der Patientengruppen dar.

Die Gruppe der RBD Patienten (Gruppe 2) begann bei einem deskriptiv niedrigeren, aber zu den andere Gruppen nicht signifikant unterschiedlichem ( $p = 0,375$ ) Basiswert zu dem Zeitpunkt -10 (Basiswert:  $816 \pm 299$  pg/ml). Auch hier fiel, nach einem kurzen Anstieg, die Serumkonzentration von Ghrelin um nach etwa 120 Minuten wieder anzusteigen. Der Kurvenverlauf erschien allerdings flacher und nicht so stark abfallend und ansteigend wie der Kurvenverlauf der Kontrollgruppe.

Auch die Gruppe der de novo Patienten mit M. Parkinson wies über den gesamten Verlauf niedrigere Serumkonzentrationen von Ghrelin wie auch einen flacheren Kurvenverlauf als die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen auf.

Die Kurve der medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson unterschied sich deskriptiv deutlich von den Kurvenverläufen der anderen drei Gruppen. Bis zu 60 Minuten nach dem Essen zeigte diese Gruppe nahezu konstante Werte bei einem geringen Anstieg der Werte (Basiswert:  $849 \pm 221$  pg/ml; 60(min):  $859 \pm 415$  pg/ml). Im Gegensatz zu der Gruppe der Kontrollpersonen zeigte sich zwischen der 60. und 300. Minute nicht ein Anstieg sondern ein Abfall der Serumkonzentrationen von Ghrelin im Blut (300(min):  $833 \pm 357$  pg/ml).

### **3B.1.4. Abfall und Anstieg der Ghrelinkonzentrationen**

#### *Postprandialer Abfall der Serumkonzentrationen von Ghrelin*

Betrachtete man den prozentualen Abfall der Serumkonzentrationen von Ghrelin zwischen den Zeitpunkten -10 und 60, so unterschieden sich die vier Gruppen nicht signifikant voneinander ( $p = 0,34$ ).

**Tab. 3.23.** Abfall der Serumkonzentrationen von Ghrelin -10 bis 60 min

	Abfall	Abfall in %	p-Wert
<b>Kontrolle</b>	0,87 ± 0,16	15 %	0,34
<b>RBD</b>	0,98 ± 0,16	4,4 %	
<b>de novo MP</b>	0,88 ± 0,12	13,1 %	
<b>MP</b>	0,98 ± 0,29	-1,2 %	

**Legende:** Angabe in Mittelwerten (MW) ± Standardabweichung (SD)

RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

#### *Anstieg der Serumkonzentrationen von Ghrelin in der späten postprandialen Phase*

Verglich man den späten postprandialen Anstieg der Serumkonzentrationen von Ghrelin ab 60 Minuten nach dem Frühstück, so ergaben sich nicht nur deskriptiv Unterschiede. Die untersuchten Gruppen unterschieden sich zwischen der 60. und der 300. Minute signifikant voneinander ( $p = 0,013$ ). Mit dem Post hoc Test nach Bonferroni wurde analysiert, welche Gruppen sich voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.24. dargestellt.

**Tab. 3.24.** Anstieg der Serumkonzentrationen von Ghrelin 60 bis 300 min

	Anstieg	Anstieg in %	p-Wert
<b>Kontrolle</b>	1,27 ± 0,25	22,9 %	0,013**
<b>RBD</b>	1,06 ± 0,15	6,7 %	
<b>de novo MP</b>	1,12 ± 0,18	10,1 %	
<b>MP</b>	1,00 ± 0,24	-3,1 %	

**Legende:** Angabe in Mittelwerten (MW) ± Standardabweichung (SD)

RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

In den vorliegenden Analysen wurden zunächst alle Patienten mit Morbus Parkinson (unbehandelt und therapiert) als eine Gruppe zusammengefasst (siehe Tabelle 3.25.)



**Tab. 3.25.** *Anstieg Ghrelin drei Gruppen*

	p-Wert
<b>Kontrolle vs. RBD</b>	0,037*
<b>Kontrolle vs. M. Parkinson</b>	0,002**
<b>RBD vs. M. Parkinson</b>	1,0

**Legende:** Angabe in Mittelwerten (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD)

RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der RBD-Gruppe ( $p = 0,037$ ) wie auch zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der zusammengefassten Patienten mit Morbus Parkinson ( $p = 0,002$ ).

Schlüsselte man die Gruppe der Patienten mit Morbus Parkinson weiter auf, und untersuchte die Anstiege der Serumkonzentration von Ghrelin der nicht medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson und der medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson getrennt, so blieb der Unterschied zwischen den vier Gruppen weiter statistisch signifikant ( $p = 0,002$ ). Allerdings ließ sich jetzt nur noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson nachweisen ( $p = 0,001$ ). Alle anderen Gruppen unterschieden sich nicht.

### 3B.1.5. Area under the curve Ghrelin

Die Area under the curve (AUC) wurde mit Hilfe der Trapezoidregel für jeden einzelnen Patienten berechnet und dann nach Ermittlung der Mittelwerte für jede Gruppe für den gesamten Messzeitpunkt ausgewertet (Tabelle 3.26.).

Nach der univarianten Analyse unterschied sich die Area under the curve zwischen den vier Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,86$ ).

**Tab. 3.26.** Area under the curve (AUC) Ghrelin -10 bis 300 Minuten

	AUC [-10 bis 300]	p-Wert
<b>Kontrolle</b>	291798 ± 102972	0,86
<b>RBD</b>	252708 ± 89330	
<b>de novo MP</b>	243826 ± 71752	
<b>MP</b>	254937 ± 104092	

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

Untersuchte man die Area under the curve lediglich in der späten postprandialen Phase, das heißt zwischen den Zeitpunkten 60 und 300, so zeigten sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3.27.).

**Tab. 3.27.** Area under the curve (AUC) Ghrelin 60 bis 300 Minuten

	AUC [60 bis 300]	p-Wert
<b>Kontrolle</b>	228329 ± 87114	0,82
<b>RBD</b>	196028 ± 72292	
<b>de novo MP</b>	187248 ± 59650	
<b>MP</b>	195078 ± 87492	

**Legende:** RBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

#### 4.1.1. Zusammenfassung der Ergebnisse Atemtest

Bei bisher nicht medikamentös therapierten (de novo) und medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson (M. Parkinson) lässt sich mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtests eine signifikant langsamere Magenentleerung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) nachweisen. Keine Unterschiede bezüglich der Magenentleerung ergibt der Vergleich von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit RBD. Differenziert man die Gruppe der Patienten mit M. Parkinson in bisher unbehandelte (de novo) und medikamentös therapierte Patienten, so weisen medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson eine langsamere Magenentleerung als bisher unbehandelt Patienten auf.

Zwischen der Erkrankungsdauer der Patienten mit M. Parkinson und der Geschwindigkeit der Magenentleerung fand sich in dieser Studie kein Zusammenhang. Betrachtet man demographische Merkmale Alter, Body Mass Index (BMI) und Geschlecht in Bezug auf die Magenentleerung, so ergibt sich eine Korrelation der Magenentleerungszeit mit dem Alter der Probanden. Probanden mit einem höheren Lebensalter weisen (unabhängig vom Vorliegen eines M. Parkinson) eine langsamere Magenentleerung als jüngere Probanden auf.

#### 4.1.2. Zusammenfassung der Ergebnisse Ghrelin

Die in dieser Studie untersuchten gesunden Kontrollpersonen zeigen eine dynamische Ghrelinsekretion in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ähnlich der Ghrelinausschüttung, wie sie auch andere Studien beschreiben wird [BlomWA2009][CarlsonJJ2009][Cummings2001][PusztaiP2008][Serra-PratM2009]. Nach einer Nüchternphase über Nacht zeigen sich morgens hohe Serumkonzentrationen von Ghrelin. Nach Einnahme einer Mahlzeit fällt die Ghrelinkonzentration dann zunächst ab, um nach etwa 60 Minuten wieder langsam anzusteigen.

Auf Grund der sehr hohen interindividuellen Unterschiede der Ghrelinkonzentrationen unterscheiden sich die Ghrelin-Nüchternwerte und die Ghrelinkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten in dieser Studie nicht statistisch signifikant zwischen den vier untersuchten Gruppen. Allerdings zeigt sich sowohl für Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) als auch für Patienten mit M. Parkinson in der visuellen Analyse ein Trend zu niedrigeren Konzentrationen.

Weder die Probanden mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, noch die untersuchten Patienten mit M. Parkinson zeigen den für Kontrollpersonen beschriebenen physiologischen Kurvenverlauf. Bei insgesamt nicht signifikant niedrigeren Serumkonzentrationen zeigen sowohl RBD- als auch die Patienten mit M. Parkinson (im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen) einen signifikanten Unterschied beim Wiederanstieg der Ghrelin- Konzentrationen in der späten postprandialen Phase.

## **4.2. Methodendiskussion**

### **4.2.1. Methodendiskussion Atemtest**

Die Untersuchung der Magenentleerung erfolgte in dieser Studie mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtests (OAT).

Der OAT ist ein kostengünstiges, nicht-invasives und nicht-radioaktives Messverfahren zur Bestimmung der Magenentleerungszeit [GhoosYF1993]. Auf Grund der fehlenden Strahlenbelastung erlaubt dieses Verfahren wiederholte und gut reproduzierbare Messungen ohne Gefährdung der Probanden durch eine Strahlenbelastung. Ein weiterer Vorteil dieser Untersuchungsmethode liegt in der einfachen Handhabung. Die Technik ist durch den mobilen Testaufbau nicht an einen bestimmten Ort gebunden und somit nicht von dem Vorhandensein einer Radiologischen Abteilung abhängig. Ebenso erweist es sich als Vorteilhaft, dass die Untersuchung im Gegensatz zur Szintigraphie weniger störanfällig gegenüber (gewollten oder ungewollten) Bewegungen des Probanden ist, so dass mit dem OAT auch die Magenentleerung bei Patienten mit M. Parkinson einem fortgeschrittenen Stadium zuverlässig gemessen werden kann.

Auch die in dieser Studie zur Analyse der Atemgasproben angewandte nicht-dispersive Infrarot (IR)- Spektroskopie (NDIRS) ist ein gebräuchliches Messverfahren [ChenCP2003].

Oft diskutiert wurde bisher die Tatsache, dass die Magenentleerung mit Hilfe des OAT nur indirekt gemessen wird. Somit liefert dieser, auf Grund der Interferenz zwischen Magenentleerungskinetik und Postabsorptionsstoffwechsel des  $^{13}\text{CO}_2$  keine realen Werte, sondern erlaubt nur indirekt Rückschlüsse auf die Magenentleerungszeit. So sind die wesentlichen Determinanten, welche die  $^{13}\text{CO}_2$  Exkretion beeinflussen, und somit bedacht werden müssen, nicht nur die Magenentleerung sondern ebenso der postgastrale Metabolismus des  $^{13}\text{CO}_2$  (Resorption Dünndarm, Transport an Albumin in der Pfortader, Metabolisierung der Leber), die Bikarbonatdynamik sowie die Elimination über nicht-pulmonale Wege (Urin, Haut, Stuhl) [Sanaka2008]. Die Interferenz zwischen Magenentleerungskinetik und Postabsorptionsstoffwechsel spiegelt sich in der sehr langen Testdauer des OAT von mindestens 6 Stunden wieder. Dieses erweist sich für einige Patienten als deutlicher Nachteil, da sich auf Grund der langen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz körperliche Beschwerden wie Übelkeit oder Schwindel bemerkbar machen können.

Die bisherigen Daten zeigten eine Sensitivität zwischen 67% und 100% und eine Spezifität zwischen 73% und 80% für die Detektion von Magenentleerungsstörungen [DelbendeB2000][ZahnA2003]. Doch auch bei einer hohen Reproduktivität ist die Sensitivität gering. Eine höhere Sensitivität scheint man mit höher kalorischem Essen erreichen zu können. Durch diesen besseren Magenstimulator (z.B. ein Muffin, ca. 350 statt 250 kcal) scheint die Sensitivität für das Entdecken von Abnormalitäten in der gastralen Motilität erhöht [BromerMQ2002].

Mit Hilfe des OAT lässt sich keinerlei Aussage über den Ursprung, die Ursache oder die Art der detektierten Magenentleerungsstörung treffen. So misst man mit dem OAT nicht nur die Magenentleerungszeit sondern zusätzlich auch die Phase der Nahrungszerkleinerung und die Transportphase im Magen. Eine genaue Differenzierung zwischen Störung in der gastralen Motilität und einer Störung der Zerkleinerungsmöglichkeiten ist somit nicht möglich [Kusunoki2007].

Wie wichtig die Differenzierung und Detektierung der genauen Ursachen der Magenentleerungsverzögerung ist, zeigen neuere Studien. Eine Testmöglichkeit für diese Evaluierung ist die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT). Hier zeigt sich in Studien als Ursache der verzögerten gastralen Motilität eine Reduktion der Amplitude

der gastralen Kontraktionen [UngerMM2010]. Diese scheint sensibler für die Aufdeckung von gastralen Dysfunktionen als die Magenentleerungszeit [LinkeR2005]. Somit ist das MRT eine direkte, schnelle, einfache aber auch teure Methode die Magenentleerung zu untersuchen.

Nach der bisherigen Studienlage ist der  $^{13}\text{C}$ -Octanot-Atemtest jedoch ein einfaches, kostengünstiges, nicht-invasives und gut reproduzierbares Messverfahren und wurde somit in dieser Studie angewandt.

#### **4.2.2. Methodendiskussion Ghrelin**

Die Ghrelin Konzentrationen sind in dieser Studie mit einem kommerziell erhältlichen Radioimmunassay (RIA) für die quantitative Bestimmung von Ghrelin gemessen worden. Hierbei handelt es sich um eine etablierte Methode für die Bestimmung von Peptid Konzentrationen in der Medizin. Eine sehr exakte Einhaltung der Temperatur-, Inkubations- und Zeitangaben des Herstellers ist essentiell für die Validität der Ergebnisse.

Mit dem in dieser Studie verwendeten RIA lässt sich sowohl das acetylierte als auch das nicht-acetylierte Ghrelin, also die Gesamtkonzentration von Ghrelin, messen. Während lange Zeit die nicht-acetylierte Form als inaktiv beschrieben wurde [DornonvilledelaCourC2004], wird diese Aussage durch andere Studien widerlegt [BaldanziG2002]. Weitere Studien sind hier notwendig.

Der Vorteil der Messung der gesamten Ghrelin Konzentration, wie mit dem in dieser Studie verwendeten RIA, besteht in der Messung von Ghrelin und deren stabilen Abbauprodukte, so dass die Handhabung und das Sammeln der Proben weniger kritisch erscheint [PrudomC2010].

### 4.3. Einflussfaktoren und Fehlerquellen

#### 4.3.1. Einflussfaktoren und Fehlerquellen Atemtest

Alter, BMI und Geschlecht beeinflussen die gastrale Motilität. Hierbei zeigen sich bisher kontroverse Studienergebnisse. Einige Studien konnten einen Zusammenhang der oben genannten Parameter mit der Magenmotilität nachweisen.

Horowitz und Kollegen zeigten 1984, dass die Magenentleerung bei älteren Patienten signifikant verzögert ist [HorowitzM1984]. Dagegen lässt sich in anderen Studien keine Korrelation [Hellmig2006] oder sogar eine schneller Magenentleerung im Alter nachweisen [TougasG2000]. Auf Grund dieser uneinheitlichen Studienlage wurde versucht, den Einfluss des Alters zu minimieren. Da die Kontrollgruppe in unserer Studie jünger als die anderen drei Probanden Gruppen ist, wurden die Ergebnisse des <sup>13</sup>C-Octanoat-Atemtests hinsichtlich des Alters korrigiert.

Ein weiterer diskutierter Einflussfaktor ist der BMI. Auch hier zeigen bisherige Studien uneinheitliche Ergebnisse. Zum einen lässt sich bei adipösen Patienten eine schnellere Magenentleerung [WisenO1995], in anderen Fällen eine deutlich verzögerte Magenentleerung [JacksonSJ2004] nachweisen. In unseren Probandengruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des BMI festgestellt werden, so dass ein Einfluss dieses Faktors auf die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Gruppen unwahrscheinlich ist.

Ebenso konnte durch eine einheitliche Geschlechterverteilung in den Probandengruppen ein Einfluss des Geschlechts auf die Magenentleerung ausgeschlossen werden. Studien ergaben hierzu, dass sich diesbezüglich vermutlich kein signifikanter Unterschied zwischen der Magenentleerung bei Männern und Frauen nachweisen lässt [MadsenJL2004].

Ebenfalls bekannt ist, dass komorbide Erkrankungen die gastrale Motilität beeinflussen können. Eine signifikant verzögerte Magenentleerung lässt sich bei Patienten mit Leberzirrhose [Schoonjans2002], Dyspepsie [RahimMK2007], bei 75 % aller Diabetiker und Nierenkranken Patienten [UsaiSattaP2005] nachweisen. Aus diesem Grund waren Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Diabetes mellitus und Leberzirrhose Ausschlusskriterien für diese Studie.

Zusätzliche Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Medikamenten, welche die gastrale Motilität beeinflussen können. Einige bisherige Studien vermuten, dass auch die dopaminerge Medikation zu einer Verzögerung der Magenentleerung führen kann [EdwardsLL1991][Hardoff2001]. Durch die Einnahme der letzten Medikamentendosis bei den medikamentös behandelten Patienten mit Morbus Parkinson am Abend vor der Untersuchung sollte dieser Einfluss, soweit wie im Rahmen möglich und vertretbar, minimiert werden.

Weitere Faktoren, welche die Magenentleerung zu beeinflussen scheinen ist die körperliche Aktivität [MudamboKS1997] und die Körperposition während der Untersuchung. Es zeigt sich eine signifikant langsamere Magenentleerung im Liegen als im Sitzen [IkedaT2008]. Ebenso führt Rauchen zu einer Verzögerung der Magenentleerung [NowakA1991]. Durch eine Standardisierung der Abläufe wurde versucht, den Einfluss dieser Faktoren so gering wie möglich zu halten. So wurden alle Probanden gebeten, während des gesamten Testzeitraums eine angenehme Sitzposition in einem Stuhl einzunehmen, jegliche körperliche Aktivität zu vermeiden (Ausnahme: kurze Toilettengänge) und nicht zu rauchen.

Auch das Frühstück und die Aufnahme des Frühstücks scheint die Geschwindigkeit der Magenentleerung zu beeinflussen. Während eine hochkalorische Mahlzeit ein besserer Magenstimulator zu sein scheint [Gonlachavit2001][BromerMQ2002], so beschleunigt eine adäquate Nahrungszerkleinerung ebenfalls die Magenentleerung [PeraP2002]. Durch eine standardisierte Testmahlzeit mit einer Einnahmezeit von 10 Minuten konnten auch somit diese Einflussfaktoren weitgehend stabil gehalten werden. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass durch die Standardisierung der Testabläufe der Einfluss der oben genannten Faktoren soweit wie möglich stabil gehalten werden konnte. Dennoch unterliegt die Magenentleerung auch auf Grund der physiologischen Abläufe einer hohen intraindividuellen Variabilität [Hellmig2006].

#### **4.3.2. Einflussfaktoren und Fehlerquellen Ghrelin**

Ebenso wie die Magenentleerung kann auch die Sekretion von Ghrelin, neben den methodischen Aspekten, durch ähnliche Faktoren (siehe 4.3.1) beeinflusst werden. Als mögliche Faktoren stehen auch hier Alter, BMI und Geschlecht im Vordergrund.

Verschiedene Studien beurteilen das Alter in Bezug auf die Ghrelin Konzentration unterschiedlich. Während einerseits in einem hohen Alter kein typischer Tagesrhythmus



der Ghrelinsekretion und kein Anstieg von Ghrelin in der postprandialen Phase mehr nachweisbar ist [Serra-PratM2009], so sehen andere Studien keinen Einfluss des Alters auf die Ghrelinsekretion [HsuYW2011][TaiK2009].

Ein scheinbar sicherer Zusammenhang scheint zwischen Ghrelin und dem BMI zu bestehen. Bei adipösen Probanden lassen sich niedrige Ghrelin Spiegel und ein veränderter Kurvenverlauf nachweisen. Im Gegensatz dazu weisen anorektische Probanden höhere Ghrelin Spiegel als normalgewichtige Probanden auf [CarlsonJJ2009][PusztaiP2008].

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird der Zusammenhang zwischen Ghrelin und dem Geschlecht. Während einerseits bei Männern höhere Ghrelin Spiegel nachgewiesen werden können [Serra-PratM2009a], beschrieben weitere Studien keinen Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern [BrogliaF2003][PurnellJQ2003].

Die Kontrollgruppe dieser Studie weist einen gering höheren BMI und eine geringeren Altersdurchschnitt als die anderen drei Probandengruppen auf. Um den Einfluss des Alters und des BMI in dieser Studie zu minimieren, sind die Ergebnisse nach dem BMI und Alter korrigiert. Da das männliche Geschlecht in der Gruppe der RBD Patienten gemäß der Prävalenz der Erkrankung überwiegt, wurden die Ergebnisse in der statistischen Analyse ebenfalls für die Kovariante Geschlecht korrigiert.

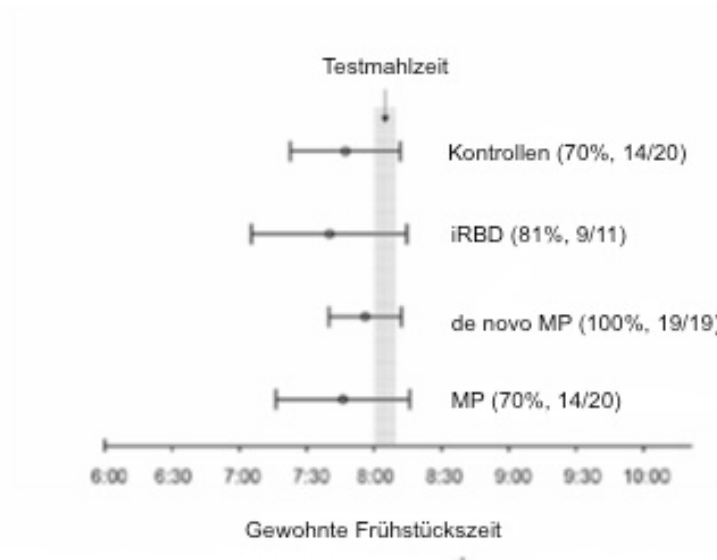
Komorbide Erkrankungen beeinflussen nicht nur die gastrale Motilität sondern auch die Serumkonzentrationen von Ghrelin. So lassen sich veränderte Konzentrationen von Ghrelin bei Patienten mit Leberzirrhose [El-ShehabyAM2010], bei Alkoholismus [KrausT2005] und bei Patienten mit einer Helicobacter positiven Gastritis nachweisen [IsomotoH2005]. Durch eine strenge Einhaltung der Ausschlusskriterien konnte ein Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse ebenfalls minimiert werden.

Eine strikte Einhaltung des standardisierten Frühstücks und der standardisierten Testabläufe (siehe Material und Methoden) reduzierte ebenfalls die Gefahr weiterer möglicher Einflussfaktoren.

Um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch die Zeit der Nahrungsaufnahme zu vermeiden, wurden alle Probanden angehalten, ihre Testmahlzeit innerhalb von 10 Minuten einzunehmen. Dies bezüglich zeigen Studien, dass die Geschwindigkeit der Nahrungsaufnahme vermutlich keinen nennenswerten Effekt auf die Serumkonzentrationen von Ghrelin hat [KokkinosA2010].

Unterschiede in der individuellen Frühstückszeit könnten die Konzentrationen von Ghrelin beeinflussen. Retrospektiv wurden die Studienteilnehmer bezüglich ihrer

normalen Frühstückszeit befragt. Die folgende Abbildung zeigt, dass die meisten der retrospektiv befragten Probanden ihr Frühstück etwas früherer oder zum Zeitpunkt der Testmahlzeit einnehmen.



*Abb. 4.1. Die gewohnte Frühstückszeit der eingeschlossenen Probanden*

Gewohnte Frühstückszeit mit den 95% Konfidenzintervallen, zusätzlich Angabe der telefonisch erreichten Probanden aller Gruppen in Prozent und die absolute Anzahl

iRBD = Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, de novo MP = bisher nicht medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson, MP = medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson

Insgesamt zeigen die gemessenen Serumkonzentrationen von Ghrelin eine sehr hohe interindividuelle Variabilität. Dies kann dazu führen, dass mögliche Unterschiede oder Signifikanzen nicht detektiert werden können

## 4.4. Ergebnisdiskussion

### 4.4.1. Atemtest

#### 4.4.1.1. Morbus Parkinson und die gastrale Motilität

Die Ergebnisse dieser Studie belegen eine verlangsamte Magenentleerung bei Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Patienten mit M. Parkinson zeigen sowohl eine signifikant verzögerte Halbwertszeit der Magenentleerung  $t(1/2)$ , wie auch eine signifikant langsamere maximale Entleerungsgeschwindigkeit in das Duodenum (t<sub>lag</sub>).

Die Daten dieser Studie bestätigen frühere Studien, welche die gastrale Motilität mit unterschiedlichen Methoden gemessen haben [GoetzeO2005][GoetzeO2006][Hardoff2001][TanakaY2011][Thomaides2005][UngerMM2010]. Diese Studien zeigten ebenfalls eine verzögerte Magenentleerung bei Patienten mit Morbus Parkinson. Die an dieser Studie teilnehmenden Probanden mit M. Parkinson wurden nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien der Gruppe der bisher nicht medikamentös therapierte (de novo) Patienten mit M. Parkinson oder der Gruppe bereits medikamentös therapierten Patienten zugeordnet. Die Ergebnisse zeigen eine signifikant langsamere Magenentleerung bei medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu neu diagnostizierten und bisher unbehandelten Patienten mit M. Parkinson.

Bisher haben nur wenige Studien zwischen neu diagnostizierten und nicht medikamentös therapierten Patienten und bereits medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson differenziert.

Hardorff und Kollegen untersuchten mit Hilfe der Szintigraphie die Magenentleerung bei gesunden Kontrollen sowie bei Patienten mit M. Parkinson mit und ohne dopaminerge Medikation. Die Untersuchung der Magenentleerung bei Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung sollte die Frage klären, ob es sich bei der verzögerten Magenentleerung um einen primären neurodegenerativen Prozess oder lediglich um eine Nebenwirkung der dopaminergen Therapie handelt. Es zeigte sich eine signifikant verzögerte gastrale Motilität bei unbehandelten Patienten mit M. Parkinson im Vergleich zu gesunden Probanden. Hingegen ließ sich kein Unterschied

zwischen den beiden Patienten Gruppen mit M. Parkinson nachweisen. Im Unterschied zu unserer Studie nahmen hier die therapierten Patienten allerdings ihre dopaminerge Medikation noch eine Stunde vor dem Test ein. Zusätzlich konnten auf Grund der Untersuchungstechnik lediglich Patienten in einem niedrigen Krankheitsstadium (Hoehn & Yahr < 3) untersucht werden [Hardoff2001]. Ein Effekt durch die dopaminerge Medikation kann somit im Vergleich zu unserer Studie die Ergebnisse stärker beeinflusst haben. Mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat Atemtest ist es möglich auch Patienten mit M. Parkinson in einem fortgeschrittenen Stadium zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit der Studie von Goetze und Kollegen, welche ebenfalls mit dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest Patienten mit M. Parkinson in unterschiedlichen Krankheitsstadien untersuchten. Auch hier zeigte sich bei allen acht nicht medikamentös therapierten Patienten (100%) und bei 87,5% der medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson eine langsamere Magenentleerung als bei gesunden Kontrollpersonen. Eine Differenzierung der Magenentleerungszeit zwischen diesen beiden Patientengruppen wurde nicht durchgeführt. Zusätzlich ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen der Magenentleerung und den motorischen Symptomen Rigor und Tremor nachweisen [GoetzeO2006]. Vorangegangene Studien belegten außerdem einen Zusammenhang der Magenentleerungsgeschwindigkeit mit dem Fortschreiten der Erkrankung sowie einem höheren UPDRS Score [GoetzeO2005]. Trotz der in dieser Studie nachgewiesenen langsameren Magenentleerung bei medikamentös therapierten Patienten als bei noch nicht medikamentös therapierten Patienten mit M. Parkinson, lässt sich hier keine Korrelation zwischen der Magenentleerung und der Krankheitsschwere sowie der Erkrankungsdauer bei allen Patienten mit M. Parkinson mit Hilfe des UPDRS Scores nachweisen.

Lediglich deskriptiv nimmt die Geschwindigkeit der Magenentleerung mit einem höheren UPDRS Score und mit einer höheren motorischen Einschränkung (UPDRS Part III) ab (siehe 3A.3.3.).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine verzögerte Magenentleerung bereits in einem frühen Stadium des M. Parkinson, bei noch nicht medikamentös therapierten Patienten, nachweisbar ist. Unterstützt werden die Ergebnisse unserer Studie von Tanaka und Kollegen, welche ebenfalls in einem frühen Stadium des Morbus Parkinson eine verzögerte Magenentleerung nachweisen konnten [TanakaY2011].

Doch weiterhin stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt diese Veränderungen auftreten. Um diese Frage zu erörtern wurden ebenfalls Probanden einer Vorstufe des M. Parkinson untersucht: Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

#### **4.4.1.2. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung und die gastrale Motilität**

Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), als eine mögliche prämotorische Stufe des M. Parkinson, weisen im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen keine verzögerte Magenentleerung auf. Obwohl pathoanatomische Daten nach der Hypothese nach Braak eine frühe Beteiligung des autonomen bzw. enterischen Nervensystems beim Morbus Parkinson nahe legen (siehe 1.5.5), konnte dies mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest bei unseren Probanden mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung nicht belegt werden.

Verschiedene Ursachen können hier diskutiert werden.

Veränderungen im autonomen oder enterischen Nervensystem des Gastrointestinaltrakts beeinflussen die gastrale Motilität. Die Frequenzen und Amplituden der peristaltischen Wellen sind hierbei die zugrunde liegenden Mechanismen die die Magenentleerung beeinflussen. Diese sind allerdings mit dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat Atemtest nicht direkt detektierbar.

Eine normale Magenentleerung muss also nicht mit einer normalen gastralen Motilität einhergehen. Somit ist es möglich, dass Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung bereits Veränderungen der gastralen Motilität aufweisen, diese aber lediglich die Frequenz oder Amplitude betreffen. Andere diagnostische Techniken wie die Elektrogastrographie [RossiZ2005] oder die Magnetresonanztomographie sind in der Lage zwischen diesen Änderungen der gastralen Motilität zu unterscheiden (siehe 1.5.2.). So zeigt die Studie von Unger et al., dass vor allem die Amplitude der Kontraktionen bei Patienten mit M. Parkinson vermindert ist [UngerMM2010]. Weitere Studien mit RBD Patienten sind nötig, um eine mögliche Veränderung auf dieser Ebene nachzuweisen.

Ebenso zu diskutieren ist die Tatsache, dass Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung ein sehr hohes Risiko haben, im Laufe der Zeit an einem Morbus Parkinson zu erkranken, dies aber nicht zwangsläufig der Fall sein muss. 80% der Patienten mit RBD entwickeln nach etwa 20 Jahren ein Parkinson Syndrom [SchenckCH2013]. Möglicherweise wird also nur ein Teil der in dieser Studie

untersuchten RBD Patienten im Verlauf ein Parkinson Syndrom entwickeln. Langzeitstudien sind hierfür notwendig.

Ebenso könnte das präsynaptische Dopamintransporter SPECT hilfreich sein, da bereits einige RBD Patienten simultan zu Patienten mit M. Parkinson eine verminderte Traceraufnahme im Striatum aufweisen [Eisensehr2000][KimYK2010]. Geht man davon aus, dass diese RBD Patienten mit einer noch höheren Wahrscheinlichkeit ein M. Parkinson entwickeln, so könnte man mit einer sensitiven Diagnostik möglicherweise bei diesen gastrale Motilitätsveränderungen nachweisen.

Ein Weitere wichtiger Faktor ist die Zeit. Ein Großteil der RBD Patienten entwickelt erst nach sehr vielen Jahren ein M. Parkinson (siehe oben). Somit muss man davon ausgehen, dass die Entwicklung von Lewy Körperchen und die somit verbundenen Nervenzelluntergänge ebenfalls langsam vor sich gehen. Möglicherweise reichen die degenerativen Veränderungen im enterischen Nervensystem oder im dorsalen motorischen Vaguskern bei den von uns untersuchten RBD Patienten (noch) nicht aus, um die gastrale Motilität nachweisbar zu beeinflussen. Histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut der RBD Patienten wären notwendig, um das Vorhandensein von Lewy Körperchen nachzuweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die von uns untersuchten RBD Probanden eine normale Magenentleerung aufweisen, dies aber Veränderungen in der gastralen Motilität nicht ausschließt.

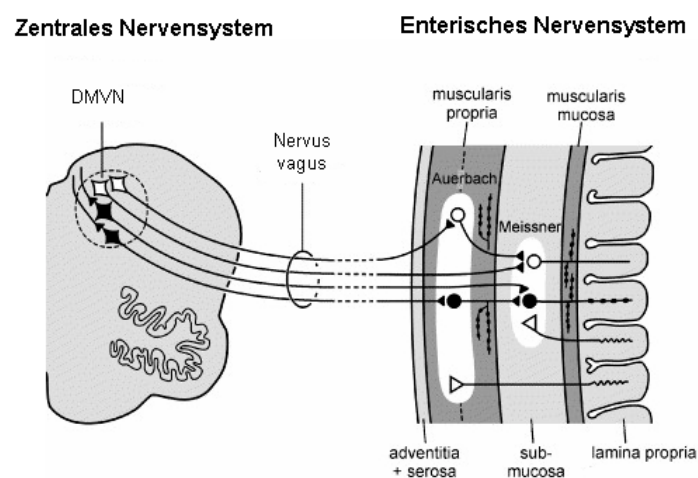
#### **4.4.1.3. Die gastrale Motilität im Zusammenhang mit der Hypothese nach Braak**

Nach dem neuropathologischen Modell nach Braak lassen sich die ersten pathoanatomischen Veränderungen des M. Parkinson in Form von Lewy Körperchen im dorsalen motorischen Vaguskern (DMVN) finden, bevor in einer systematischen Reihenfolge weitere Strukturen des Hirnstamms involviert werden (siehe 1.2.5.) [BraakH2006]. Hier entspringen die allgemein-viszeromotorischen Fasern des Nervus vagus, welche über den Thorax bis in das Abdomen ziehen und hier den Gastrointestinaltrakt bis hin zur linken Kolonflexur parasympathisch innervieren.

Weitere Studien konnten Lewy Körperchen als Zeichen der neuronalen Degeneration in dem Auerbach und Meissner Plexus des enterischen Nervensystems (ENS), und somit noch weiter in der Peripherie des Innervationsgebietes des N. vagus, nachweisen [WakabayashiK1993]. Im ENS enden die parasympathischen Fasern des Nervus vagus

vom DMVN kommend und führen bei einer Innervation zu einer gesteigerten gastralen Motilität.

Hypothetisch könnte ein, über die Magenschleimhaut aufgenommenes, neurotropes Pathogen in den Nervenzellen des ENS durch die Aggregation von Synuclein zur Entwicklung von Lewy Körperchen führen (dual-hit Hypothese) und via der langen Axone der Projektionsneurone des N. vagus retrograd zu dem DMVN gelangen [HawkesCH2007].



**Abb. 4.2.** Die Verbindungen zwischen dem enterischen Nervensystem (ENS) und dem dorsalen motorischen Vagusnervenzellkern (DMVN) [HawkesCH2007]

Geht man nun davon aus, dass Lewy Körperchen im enterischen Nervensystem und im DMVN (Stadium 1 nach Braak) zu einem Funktionsverlust dieser Strukturen führen, so müssten Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Stadium 2 nach Braak) und Patienten mit M. Parkinson (Stadium 3 nach Braak) Veränderungen der gastralen Motilität aufweisen.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Hypothese teilweise. Sowohl nicht-medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson in einem frühen Krankheitsstadium als auch medikamentös therapierte und klinisch weiter fortgeschrittene Patienten zeigen eine verzögerte Magenentleerung.

Patienten mit der REM-Schlaf Verhaltensstörung, mit ebenfalls theoretisch bereits nachweisbaren Lewy Körperchen im ENS und im DMVN, zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, mit der von uns angewendeten Methode, keine nachweisbare Veränderung der gastralen Motilität. Dieses Ergebnis widerlegt aber nicht die Stadienhypothese nach Braak. Diskutiert werden muss hier, dass geringe gastrale Motilitätsveränderungen bereits vorliegen können, diese aber mit dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest auf Grund einer zu geringen Sensitivität nicht detektierbar sind.

## **4.4.2. Ghrelin**

### **4.4.2.1. Ghrelin und die Magenentleerung**

Eine Funktion des Peptidhormons Ghrelin ist die Stimulierung der Magenentleerung [AsakawaA2001][DornonvilledelaCourC2004][Tack2005][PusztaiP2008]. Ghrelin wird als der potenteste Stimulator der Magenkontraktionen beschrieben [HellstroemPM2006].

Studien an Patienten mit diversen Formen der Gastroparese (z.B. diabetische Gastroparese) zeigen Veränderung der physiologischen Ghrelinausschüttung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [Gaddipati2006][Harsch2009].

Der wesentliche Einfluss von Ghrelin auf die Magenentleerung wurde in verschiedenen Studien auch durch die intravenöse Gabe von Ghrelin und Ghrelinagonisten untersucht. Hier zeigt sich bei gesunden Kontrollpersonen nach Ghrelingabe eine signifikant beschleunigte Magenentleerungszeit [Levin2006]. Der Einfluss von Ghrelin wurde auch bei Probanden mit Gastroparese untersucht. So konnte nachgewiesen werden, dass die intravenöse Gabe von Ghrelin die gastrointestinale Motilität bei einem postoperativen Ileus [PeetersTL2003] oder Opiat-induzierten Ileus normalisiert [Charoenthongtrakul2009]. Zusätzlich nahmen nach der Gabe von Ghrelin oder Ghrelinagonisten Symptome wie frühe postprandiale Sättigung oder abdomineller Schmerz ab [Tack2005].



#### 4.4.2.2. Ghrelin bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Morbus Parkinson

Diese Studie zeigt einen reduzierten Anstieg des Peptidhormons Ghrelin in der späten postprandialen Phase (zwischen 60 und 300 Minuten nach Einnahme einer standardisierten Mahlzeit) bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) und bei Patienten mit einem Morbus Parkinson (M. Parkinson).

Die drei untersuchten Patientengruppen (1. RBD-Patienten, 2. nicht medikamentös therapierte Parkinson Patienten und 3. medikamentös therapierte Parkinson Patienten) spiegeln verschieden Stadien derselben Erkrankung, der alpha-Synukleinopathie M. Parkinson, wider. Hierbei ist die REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine mögliche prämotorische Vorstufe des M. Parkinson.

Fasst man die bisher nicht-medikamentös therapierten und die medikamentös therapierten Parkinson Patienten zusammen ( $n = 39$ ), so zeigt sich im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied im Anstieg der Ghrelin Konzentrationen in der späten postprandialen Phase ( $p = 0,002$ ) (Anstieg zwischen den Zeitpunkten 60 und 300 Minuten nach dem Frühstück). Interessanterweise finden sich auch bereits bei RBD-Patienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, signifikante Veränderungen dieses Parameters ( $p = 0,037$ ).

Als Patienten in einer möglichen prämotorischen Phase des M. Parkinson zeigen RBD-Patienten oft Veränderungen, welche häufig auch bei Patienten mit Morbus Parkinson auftreten. So zeigen sich bei RBD-Patienten eine verminderte Traceraufnahme im Striatum [KimYK2010], eine Hyperechogenität im transkraniellen Ultraschall der Substantia nigra [Unger2008], mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz vor allem im Hirnstamm [UngerMM2010a] sowie eine verminderte olfaktorische Funktion [Stiasny-Kolster2005]. Die Ergebnisse dieser Studie ergeben einen weiteren potentiellen peripheren Marker für die Entwicklung eines M. Parkinson bei Patienten mit RBD: eine veränderte postprandiale Ausschüttung des Peptidhormons Ghrelin. Bisher unbekannt ist die Spezifität und Sensitivität dieses möglichen prämotorischen Markers des M. Parkinson. Abweichungen von dem bisher als physiologisch betrachteten Ghrelin-Kurvenverlauf und der Konzentration bei Gesunden zeigen sich ebenfalls bei Patienten mit Anorexie oder Adipositas [PusztaiP2008], bei Patienten mit nicht-erosiver Refluxkrankheit (NERD) [ShindoT2009], bei Patienten mit Chorea

Huntington [Aziz2010], sowie bei Patienten mit diabetischer Gastroparese [Harsch2009].

Unterteilt man die Patienten mit M. Parkinson dieser Studie in die zwei Subgruppen nicht medikamentös therapiert (de novo) und medikamentös therapiert, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Ghrelin Sekretion nur noch zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den behandelten Patienten mit M. Parkinson ( $p = 0,001$ ). Die anderen beiden Gruppen (RBD und bisher nicht-medikamentös therapierte Patienten mit Morbus Parkinson) unterscheiden sich in dieser zweiten Analyse dann nicht mehr signifikant von gesunden Kontrollpersonen. Ein Grund für die fehlende statistische Signifikanz in dieser Analyse ist die Korrektur für multiple Tests bei nunmehr 4 Gruppen und eine insgesamt kleinere Gruppengröße bei den beiden Parkinson Subgruppen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Einnahme von Antiparkinson-Medikamenten zu Langzeitveränderungen führt, welche auch noch nach einer Zeit von 12 Stunden die Ghrelinausschüttung beeinflussen, und daher lediglich die behandelten Patienten mit M. Parkinson Veränderungen aufweisen. Allerdings ist dies eher unwahrscheinlich, da auch RBD Patienten (als Vorstufe des M. Parkinson) in der ersten Analyse einen statistisch signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf zeigten.

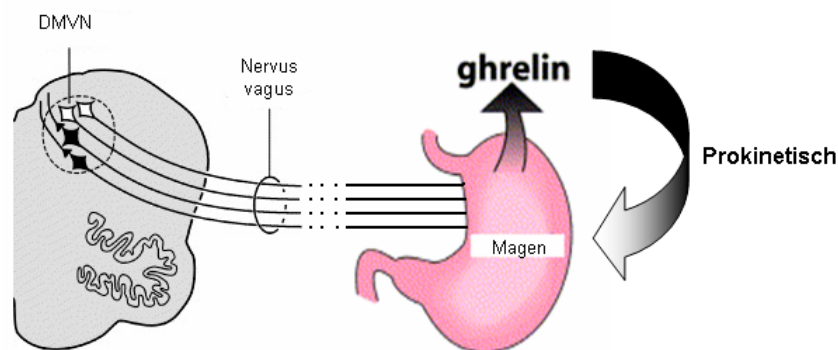
In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der veränderten Ghrelinsekretion und der Krankheitsdauer des M. Parkinson nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Patienten mit M. Parkinson als auch Patienten mit einer möglichen prämotorischen Stufe des M. Parkinson (der idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung), im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, eine signifikant reduzierte Ghrelinausschüttung in der späten postprandialen Phase aufweisen. Möglicherweise könnte eine größere Studiengröße den Zusammenhang der Ghrelin Veränderungen mit der Krankheitsschwere und Krankheitsdauer bei Patienten mit M. Parkinson klären um somit die wesentliche Frage zu diskutieren, inwieweit Ghrelin als ein möglicher Biomarker für die Entwicklung eines M. Parkinson herangezogen werden kann.

#### 4.4.2.3. Ghrelin und die Hypothese von Braak

Braak beschreibt in seinem pathoanatomischen Modell des Morbus Parkinson eine sehr frühe Beteiligung des dorsal motorischen Vaguskerns (DMVN), welcher über afferente und efferente Axone mit dem enterischen Nervensystem des Gastrointestinaltrakts in Verbindung steht und somit an der parasympathischen Innervation beteiligt ist.

Interessanterweise ist eine intakte Funktion des Nervus vagus essentiell für die, durch Ghrelin induzierte, Steigerung der Magenmotilität [DateY2002] [Gaddipati2006][HellstroemPM2009]. In vivo Studien belegen, dass der prokinetische Effekt von Ghrelin auf die Magenmotilität durch Vagotomie geblockt werden kann [DateY2002][Gaddipati2006][PeetersTL2003][Williams2003]. Belegt ist somit, dass die prokinetische Wirkung von Ghrelin von einer intakten vagalen Innervation abhängig ist [Masuda2000].



**Abb. 4.3.** Zusammenhang Nervus vagus und Ghrelin

DMVN = dorsal motorischer Vaguskern

Die Ergebnisse dieser Studie sind kompatibel mit dem pathoanatomischen Modell von Braak. Geht man wie Braak davon aus, dass Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (Stadium 2) bereits pathoanatomische Veränderungen im Bereich des DMNV aufweisen, und somit die parasympathische vagale gastrale Innervation gestört ist, müssten hier bereits Veränderungen der Ghrelin Sekretion und Wirkung nachweisbar sein. Sowohl RBD Patienten als auch Patienten mit M. Parkinson zeigen in dieser Studie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, bei welchen man von einer

intakten Funktion des Nervus vagus ausgehen kann, einen signifikant verminderten Ghrelin Anstieg ( $p = 0,013$ ).

Bisher nicht geklärt ist, ob dieser gestörte Anstieg von Ghrelin durch neuropathologische Veränderungen direkt im Magen oder durch Veränderungen in der vagalen Innervation bedingt ist.

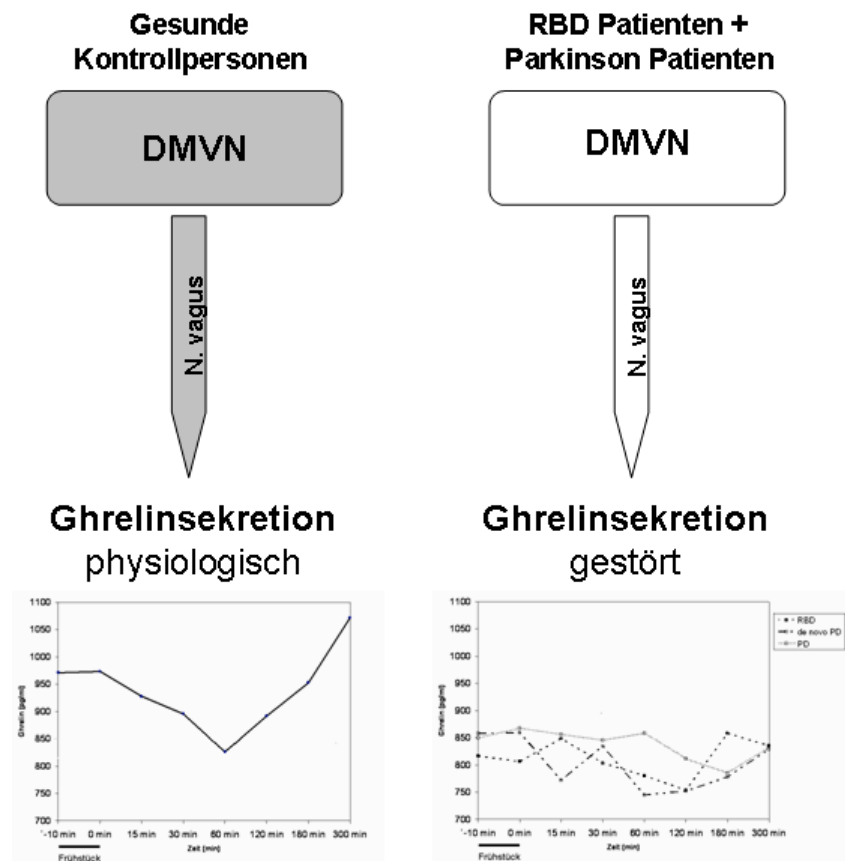
Nach dem Modell von Braak [BraakH2003][BraakH2004] und den tierexperimentellen Daten nach Vagotomie [PeetersTL2003] erscheint es plausibel, dass RBD-Patienten als mögliche prämotorische Phase des M. Parkinson (Stadium 2 nach Braak), als auch nicht-medikamentös therapiert (Stadium 3) und medikamentös therapierte Patienten mit M. Parkinson (Stadium 3 und folgende) Veränderungen der physiologischen Ghrelinsekretion aufweisen.

Ebenso stellt sich die Frage, inwieweit die Ghrelin Sekretion nur partiell von der Vagusfunktion abhängig ist. Wang und Kollegen fanden in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede in der Ghrelin Sekretion zwischen gesunden und vagotomierten Ratten und stellten somit die Hypothese auf, dass die Ghrelin Sekretion nur partiell abhängig von einer intakten Vagusfunktion ist [WangY2010].

Diskutiert man alle in dieser Studie gesammelten Ergebnisse, so unterstützen diese die Hypothese nach Braak.

Gesunde Kontrollpersonen ohne Hinweis auf eine Vorstufe für M. Parkinson zeigen eine physiologische Sekretion von Ghrelin.

Als mögliche prämotorische Vorstufe und mit einer bereits begonnene Involvierung des DMNV in den Krankheitsprozess des M. Parkinson weisen RBD-Patienten bereits signifikante Veränderungen auf. Ebenso weisen Patienten mit Morbus Parkinson mit einem vermutlichen Fortschritt der gestörten vagalen Funktion durch Lewy Körperchen im DMNV eine signifikante Veränderung des Ghrelin Anstiegs im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen auf.



**Abb. 4.4.** Unterschied der Ghrelinsekretion zwischen gesunden Personen und Patienten mit RBD oder M. Parkinson

grau= physiologisch, weiß= eingeschränkte Funktion, DMVN = dorsal motorischer Vagus Kern

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die gefundene Verminderung der Ghrelinausschüttung durch Braaks pathoanatomisches Modell bzw. durch eine gestörte vagale Innervation erklären lässt. Zusätzlich scheint Ghrelin ein aussichtsreicher Kandidat in der Suche nach Biomarkern für prämotorische Stadien des Morbus Parkinson. Für letzteres sind jedoch weiterführende und Studien mit größeren Probandenzahlen notwendig.

#### 4.4.2.4. Ghrelin und Neuroprotektion

Als mögliche Ursachen des Zelltodes der nigrostriatalen Neurone bei Morbus Parkinson wird oxidativer Stress und eine mitochondriale Dysfunktion diskutiert [JennerP2006] [GallagherDA2009]. Neben den klinischen Effekten von Ghrelin ist bekannt, dass Ghrelin auch oxidativen Stress reduziert und als Antioxidant wirkt [HouY2009].

Eine reduzierte Ghrelinkonzentration bzw. eine unphysiologisch verminderte Sekretion könnte die Vulnerabilität dopaminergener Neurone erhöhen und die Entwicklung eines Morbus Parkinson begünstigen.

Verschiedene Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Ghrelin einen neuroprotektiven Effekt auf dopaminergen Neurone hat. In Mausmodellen mit dem Neurotoxin MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), einem Toxin welches über die Apoptose dopaminergener Zellen einen dem Morbus Parkinson ähnlichen Phänotyp in der Maus induziert, konnte nachgewiesen werden, dass die systemische Gabe von Ghrelin die nigrostriatalen Neurone der Substantia nigra schützt und somit einen Zellverlust verhindert [AndrewsZB2009][JiangH2008][LiuLi2009][Moon2009]. Ebenso verbessern sich nach der Gabe von Ghrelin die MPTP induzierten Dysfunktionen der Versuchstiere [Moon2009].

Geht man nun davon aus, dass peripher sezerniertes Ghrelin die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, so könnte eine peripher reduzierte Ghrelin Konzentration zu einer erhöhten nigrostriatalen Vulnerabilität führen. Hier stellt sich nun die Frage, inwieweit die oben aufgeführten Studien auf den Menschen übertragbar sind.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patienten mit Morbus Parkinson sowohl einen Trend zu generell niedrigeren Ghrelinkonzentrationen zeigen, als auch insbesondere einen verminderten Wiederanstieg in der späten postprandialen Phase (60 bis 300 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit). Folglich lässt sich die Hypothese aufstellen, dass klinisch gesunde Probanden mit verminderter Ghrelinsekretion unter Umständen ein höheres Risiko besitzen, an Morbus Parkinson zu erkranken. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass Morbus Parkinson häufig mit nicht-motorischen Störungen einhergeht, die im Tierversuch durch verminderte Ghrelinspiegel entstehen bzw. durch die Gabe von Ghrelin gebessert werden können. Hierzu gehören z.B. Depressionen [Lutter2008] oder Adipositas [AndrewsZB2009].

Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob reduzierte Ghrelin Konzentrationen eine mögliche Ursache für die Entstehung eines Morbus Parkinson sind, oder ob eine vagale

Dysfunktion bei Patienten mit Morbus Parkinson zu reduzierten Ghrelin Konzentration führt.

#### **4.5. Fazit und Zusammenfassung**

Ziel dieser Studie war es, gastrale Störungen in Form der Magenentleerungszeit und in Form von humoralen Veränderungen in verschiedenen Stadien des Morbus Parkinson zu untersuchen. Insbesondere sollte diese Studie dazu beitragen Frühformen des Morbus Parkinson besser verstehen und diagnostizieren zu können.

Bisher gibt es lediglich eine symptomatische Therapie für Patienten mit Morbus Parkinson. Diese Therapie beeinflusst vor allem die motorischen Symptome Rigor, Tremor und Akinese. Ein Aufhalten oder Verlangsamen des neurodegenerativen Prozesses ist bisher nicht möglich. Könnte man die Erkrankung vor dem Verlust der Neurone der Substantia nigra diagnostizieren (nach der Hypothese nach Braak in den Stadien 1 und 2) und stünde eine neuroprotektive und kausale Therapie zur Verfügung, so könnte der neuronale Verlust aufgehalten werden.

In dieser Studie konnte mit dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest nachgewiesen werden, dass Patienten mit Morbus Parkinson eine signifikant langsamere Magenentleerung als gesunde Kontrollepersonen aufweisen, und dass sich diese Störung bereits in frühen Stadien und bei bisher unbehandelten Patienten mit Morbus Parkinson findet und mit der Dauer der Erkrankung bzw. der Therapie zuzunehmen scheint. Somit ist die verzögerte Magenentleerung ein frühes Symptom wie die Riechstörung oder die REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

Die verzögerte Magenentleerung alleine ist auf Grund der multiplen möglichen Ätiologien (z.B. Diabetes mellitus, Operationen (Post-Vagotomie), postvirale Infektion idiopathisch [ParkMI2006]) nicht sensitiv genug um bei Vorliegen auf einen möglichen Morbus Parkinson zu schließen.

Eine Rolle spielt die verzögerte Magenentleerung auch für die Lebensqualität des Patienten. Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und Aufstoßen werden von manchen Patienten als belastend empfunden. Bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte

an den kausalen Zusammenhang der Erkrankung mit den Symptomen gedacht werden und diese symptomatisch therapiert werden.

Die Magenentleerung hat ebenso Einfluss auf den Erfolg der dopaminergen Therapie. Vor allem Patienten mit motorischen Fluktuationen weisen eine verzögerte Magenentleerung auf [DjaldettiR1996]. Die Normalisierung der Geschwindigkeit der Magenentleerung oder die Umgehung des gastroduodenalen Transports durch eine jejunale Sonde kann die motorische Beschwerdesymptomatik bessern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie dazu beiträgt die verzögerte Magenentleerung als ein weiteres frühes Symptom des Morbus Parkinson aufzufassen und besser zu verstehen.

Des Weiteren wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen dem prokinetischen Hormon Ghrelin und dem Morbus Parkinson untersucht.

Es zeigt sich eine veränderte Ghrelin Sekretion in der späten postprandialen Phase bei Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und bei Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (siehe 4.4.2.2.).

Das Augenmerk liegt hierbei auf der veränderten Sekretion bereits in einer frühen prämotorischen Phase des Morbus Parkinson: der REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Eine verminderter Ghrelin Anstieg in der späten postprandialen Phase bei RBD-Patienten könnte somit auf einen möglicherweise beginnenden Morbus Parkinson hinweisen und Ghrelin somit als ein möglicher Biomarker dienen. Die Sensitivität und Spezifität hierfür muss allerdings in weiteren größeren Studien geklärt werden.

Zusätzlich muss in größeren Studien untersucht werden, ob acetyliertes oder nicht-acetyliertes Ghrelin für den in dieser Studie gefundenen Unterschieds verantwortlich ist, da hier Gesamt-Ghrelin gemessen wurde.

Ein besonderes Augenmerk liegt auf den möglichen therapeutischen Möglichkeiten von Ghrelin. Im Tiermodell wirkt Ghrelin bei Ratten mit einem induziertem Parkinson Syndrom neuroprotektiv. In dieser Studie scheinen Patienten mit Morbus Parkinson vor allem in der späten postprandialen Phase geringere Konzentrationen Ghrelin als gesunde Kontrollpersonen aufzuweisen. Somit stellt sich zum einen die Frage, ob Ghrelin als mögliche Therapieoption sowohl symptomatisch bei gastrointestinalen Symptomen aber auch neuroprotektiv eingesetzt werden könnte um den Verlust der dopaminergen Neurone der Substantia nigra in einem frühen Stadium zu verhindern.



## **4.6. Ausblick**

Um eine mögliche kausale bzw. neuroprotektive Therapie für das Krankheitsbild Morbus Parkinson zu testen, ist es notwendig, die Diagnose in einem möglichst frühen Krankheitsstadium stellen zu können, um so einen neuronalen Zellverlust der dopaminergen Neurone der Substantia nigra entgegenzuwirken. Hierfür müssen prämotorische Symptome besser bekannt und untersucht und Biomarker gefunden werden, welche eine frühere Diagnose eines beginnenden Morbus Parkinson erlauben.

Diese Studie liefert Ergebnisse zu einem frühen Symptom sowie zu einem möglichen Biomarker.

Es werden weitere größere Studien nötig sein, um den Stellenwert von Ghrelin als möglichen Biomarker im Zusammenhang mit dem Morbus Parkinson zu klären und um mögliche Therapieoptionen des Hormons am Menschen zu untersuchen.

## 5.1. Zusammenfassung

Die verzögerte Magenentleerung als gastrointestinale Störung kann als frühes nicht-motorisches Symptom den motorischen Symptomen des Morbus Parkinson um Jahre vorausgehen. Die hierdurch hervorgerufenen gastrointestinalen Symptome wie Übelkeit und Erbrechen können die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen und die verzögerte Magenentleerung die Wirksamkeit der medikamentösen dopaminergen Therapie beeinflussen. Involviert in den neurodegenerativen Prozess der Erkrankung ist nach der Hypothese nach Braak bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der dorsale motorische Vagus Kern (DMNV). Bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, als mögliche Vorstufe des Morbus Parkinson, könnten pathoanatomische Veränderungen im Sinne von Lewy Körperchen bereits im DMNV vorhanden sein und somit die gastrointestinale Motilität durch eine gestörte parasympathische Aktivität reduzieren. Ebenso ist bisher ungeklärt, inwieweit humorale Veränderungen eine Rolle bei gastrointestinalen Störungen bei Morbus Parkinson spielen. Das Peptidhormon Ghrelin steigert die gastrointestinale Motilität und weist mögliche neuroprotektive Effekte auf die Substantia nigra im MPTP-Modell der Maus auf.

Ziel dieser Studie ist es die nervalen und humoralen Veränderungen der verzögerten Magenentleerung bei Patienten in sehr frühen Stadien des Morbus Parkinson besser verstehen und diagnostizieren zu können. Hierfür wurden die Magenentleerung mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest sowie die postprandialen Blutserumkonzentrationen von Ghrelin bei gesunden Kontrollprobanden, Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung sowie nicht medikamentös und medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson, als verschiedene Stadien der Erkrankung, untersucht.

Bei 20 gesunden Kontrollprobanden, 13 Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), 21 nicht medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson (de novo MP) und 18 medikamentös therapierten Patienten mit Morbus Parkinson (MP) wurde die Magenentleerung mit Hilfe des standardisierten  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest untersucht. Daten der postprandialen Ghrelin Konzentrationen im Blutserum liegen von 20 gesunden Kontrollpersonen, 11 Patienten mit RBD sowie 19 de novo MP und 20 MP Patienten vor.

Eine signifikant verzögerte Magenentleerung ließ sich bei de novo MP ( $p < 0,001$ ) und bei MP Patienten ( $p < 0,001$ ) nachweisen. Eine normale Magenentleerung zeigten

dagegen die Probanden mit RBD. Physiologisch zeigt sich bei gesunden Kontrollpersonen ein Abfall der Serumkonzentration von Ghrelin nach dem Essen, um dann nach 60 Minuten langsam anzusteigen und ein Maximum nach 300 Minuten zu erreichen. Ein signifikanter Unterschied des späten postprandialen Anstiegs zeigte sich zwischen der gesunden Kontroll- und der RBD Gruppe ( $p=0,037$ ) sowie zwischen der Kontrollgruppe und allen Patienten mit Morbus Parkinson ( $p=0,002$ ).

Bei de novo MP und MP Patienten lässt sich mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest eine signifikant verzögerte Magenentleerung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und RBD Patienten nachweisen. Es zeigt sich somit ein Auftreten in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung. Die normale Magenentleerung bei Patienten mit RBD, als mögliche Vorstufe des MP, schließt pathoanatomische Veränderungen allerdings nicht aus. Möglicherweise reichen die neurodegenerativen Veränderungen im DMNV und enterischen Nervensystem noch nicht aus, um sie mit dem  $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest detektieren zu können. Die gestörte Ghrelinsekretion bei Patienten mit RBD und MP könnte eine weitere Ursache der verzögerten gastrointestinalen Motilität sein und eine verminderte vagale Innervation durch neurodegenerative Veränderungen frühzeitig aufzeigen. Inwieweit Ghrelin als möglicher Biomarker oder als Medikament zur Neuroprotektion genutzt werden kann muss in weiteren Studien geklärt werden.

## 5.2. Abstract

Delayed gastric emptying is an early non-motor symptom of Parkinson's disease and can preexist several years before the typical motor symptoms tremor, rigidity and hypokinesia occur. Nausea and vomitus have an affect on the health-related quality of life. Moreover the delayed gastric emptying can influence the L-dopa resorption and the resulting motor fluctuations. Braak et al described one of the earliest lesions-Lewy bodies- of the neurodegenerative process in the dorsal motor nucleus of the vagal nerve (DMNV) of the central nervous system. In further stages the Lewy bodies are seen in nuclei of the lower brainstem and the cerebral cortex. Moreover this degenerative process of DMNV could also be in patients with the idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder (RBD), a presumable pre-motor stage of Parkinson's disease. The consequence is delayed gastric emptying because of the reduced parasympathetic

activity of the vagal nerve. A hormonal cause of the delayed gastric emptying could be an orexigenic peptide namely Ghrelin, that promotes gastrointestinal motility. It has been shown that Ghrelin has also a neuroprotective potential in the MPTP-toxin mouse model of Parkinson disease.

The aim of the study was to analyze the neural and humoral changes of the delayed gastric emptying in different and early stages of Parkinson disease. We therefore investigated the delayed gastric emptying with the  $^{13}\text{C}$ -octanoate breath test and the postprandial Ghrelin response in healthy volunteers, in patients with RBD, and in patients with Parkinson's disease with medication and those without.

20 healthy controls, 13 patients with RBD, 21 drug-naïve patients with Parkinson's disease (de novo PD) and 18 under treatment (PD) underwent standardized  $^{13}\text{C}$ -octanoate breath test to measure changes in gastric emptying. Furthermore the fasting and postprandial Ghrelin serum concentrations were measured using a commercial radioimmunoassay in 20 healthy controls, 11 patients with RBD and 39 (including 19 drug-naïve) patients with Parkinson's disease (all PD).

The patients with de novo PD and PD showed significant delayed gastric emptying compared to the healthy controls ( $p < 0.001$ ). The patients with RBD had normal gastric emptying as well.

The serum concentration of Ghrelin in healthy controls was decreased in the early postprandial phase and increased after 60 minutes following the feeding and reached the maximum level at 300 minutes. In the late post prandial phase a significant change in Ghrelin concentration was seen between healthy controls and RBD ( $p=0.037$ ) as well as between healthy controls and all PD patients ( $p=0.002$ ).

Our results pointed out the delayed gastric emptying of the patients in the early stage of drug-naïve PD in comparison to healthy controls and RBD.

The RBD patients, presumably pre-motor stage of PD, had normal gastric emptying, however it doesn't exclude the pathoanatomic changes in RBD. Probably the neurodegenerative changes of RBD in DMNV and enteric nervous system could not be detectable using  $^{13}\text{C}$ -octanoate breath test. The abnormal Ghrelin concentrations in RBD and PD could be a possible cause of delayed gastric emptying, leading to reduced vagal innervation due to neurodegenerative changes.

The potential of Ghrelin as a biomarker or as a neuro protective agent for therapeutic aspects should be investigated in further studies.

## 6. Literaturverzeichnis

**Aarsland D**, Perry R, Brown, A., Larsen JP & Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: A prospective, community-based study. *Annals of Neurology*, Vol. 58(5), pp. 773-776, **2005**.

**Abbott RD**, Ross GW, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Masaki KH, Launer LJ, Curb JD & White LR. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Movement Disorders*, Vol. 22(11), pp. 1581-1586, **2007**.

**Ahlskog JE**, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, Vol. 16(3), pp. 448-458, **2001**.

**American Academy of Sleep Medicine**. The International Classification of Sleep Disorders. **2005**.

**Andrews PL**, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Current Opinion in Pharmacology*, Vol. 2(6), pp. 650-656, **2002**.

**Andrews ZB**, Erion D, Beiler R, Liu ZW, Abizaid A, Zigman J, Elsworth JD, Savitt JM, DiMarchi R, Tschoep M, Roth RH, Gao XB, Horvath TL. Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. *J Neurosci*, Nov 11;29(45):14057-65. **2009**.

**Anlauf M**, Schäfer MK-H, Eiden L & Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: Cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *The Journal of Comparative Neurology*, Vol. 459(1), pp. 90-111, **2003**.

**Ariga H**, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN & Takahashi T. Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus?. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, Vol. 294(6), pp. R1807-1812, **2008**.

**Asakawa A**, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Niiijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, Vol. 120(2), pp. 337 – 45, **2001**.

**Aziz NA**, Pijl H, Frölich M, Schröder-van der Elst JP, van der Bent C, Roelfsema F, Roos RA. Growth hormone and ghrelin secretion are associated with clinical severity in Huntington's disease. *Eur J Neurol*, Feb;17(2):280-8. **2010**.

**Baldanzi G**, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol*. Dec 23;159(6):1029-37. **2002**.

**Becker G**, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H & Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, Vol. 45(1), pp. 182-184, **1995**.

**Benamer H** et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. *Movement Disorders*, Vol. 15(3), pp. 503-510, **2000**.

**Berg D**, Godau J, Walter U, Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*, Nov;7(11):1044-55, **2008**.

**Biskup S**, Gerlach M, Kupsch A, Reichmann H, Riederer P, Vieregge P, Wüllner U, Gasser T. Genes associated with Parkinson syndrome. *J Neurol*, Sep;255 Suppl 5:8-17. **2008**.

**Blom WA**, de Graaf C, Lluch A, Stafleu A, Schaafsma G, Hendriks HF. Postprandial ghrelin responses are associated with the intermeal interval in time-blinded normal weight men, but not in obese men. *Physiol Behav*, Mar 23;96(4-5):742-8. **2009**.

**Bodosi B**, Gardi J, Hajdu I, Szentirmai E, Obal F Jr & Krueger JM. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, Vol. 287(5), pp. R1071-1079, **2004**.

**Boeve BF**, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Movement Disorders*, Vol. 16(4), pp. 622 – 30, **2001**.

**Boeve BF**, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin S., Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K & Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, Vol. 130(11), pp. 2770-2788, **2007**.

**Braak H**, Rüb U, Gai WP & Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 110(5), pp. 517-536, **2003**.

**Braak H**, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H & Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, Vol. 318(1), pp. 121-134, **2004**.

**Braak H**, de Vos RA, Bohl J & Del Tredici K. Gastric [alpha]-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience Letters*, Vol. 396(1), pp. 67-72, **2006**.

**Broglio F**, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodham F, Destefanis S, Gauna C, van der Lely AJ, Deghenghi R, Bo M, Arvat E, Ghigo E. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, Apr;88(4):1537-42. **2003**.

**Bromer MQ**, Kantor SB, Wagner DA, Knight LC, Maurer AH, Parkman HP. Simultaneous measurement of gastric emptying with a simple muffin meal using [13C]octanoate breath test and scintigraphy in normal subjects and patients with dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci*, Jul;47(7):1657-63. **2002.**

**Campenhausen von S**, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K & Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Size & Burden of Mental Disorders in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 15(4), pp. 473-490, **2005.**

**Carlson JJ**, Turpin AA, Wiebke G, Hunt SC, Adams TD. Pre- and post- prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr Metab (Lond)*, Aug 11;6:32. **2009.**

**Cersosimo MG**, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: Implications for Parkinson disease. *Movement Disorders*, Vol. 23(8), pp. 1065-1075. **2008.**

**Charoenthongtrakul S**, Giuliana D, Longo KA, Govek E, Nolan A, Gagne S, Morgan K, Hixon J, Flynn N, Murphy B, Hernandez A, Li J, Tino J, Gordon D, Distefano PS & Geddes B. Enhanced gastrointestinal motility with orally active ghrelin receptor agonists *J Pharmacol Exp Ther*, Jun;329(3):1178-86. **2009.**

**Chaudhuri KR**, Healy DG & Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, Vol. 5(3), pp. 235-245, **2006.**

**Chen CP**, Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD, Chu LS, Liu RS, Wu HC. Infrared spectrometry based 13C-octanoic acid breath test in measuring human solid gastric emptying. *J Gastroenterol Hepatol*. Jan;18(1):41-6. **2003.**

**Chen CL**, Lin HH, Chen SY, Lin SZ. Utility of Electrogastrography in Differentiating Parkinson's Disease with or without Gastrointestinal Symptoms: A Prospective Controlled Study. *Digestion*, Vol. 71(3), pp. 187-191, **2005.**



**Cummings DE**, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE & Weigle DS. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, Vol. 50(8), pp. 1714-1719, **2001**.

**Date Y**, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K. & Nakazato M. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinology*, Vol. 141(11), pp. 4255-4261, **2000**.

**Date Y**, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, Oct;123(4):1120-8. **2002**.

**Davie CA**. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*, Vol. 86(1), pp. 109-127, **2008**.

**Delbende B**, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP. <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, Jan;12(1):85-91, **2000**.

**Deuschl G**, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *Journal of Neurology*, Vol. 247(0), pp. V33-V48, **2000**.

**Deuschl G** et al.; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. Aug 31;355(9):896-908, **2006**.

**Diamond SG**, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD. Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology*, 1989, Vol. 39(9), pp. 1187- 90, **1989**.

**Diem-Zangerl A**, Seppi K, Wenning GK, Trinkla E, Ransmayr G, Oberaigner W, Poewe W. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord*, Apr 30;24(6):819-25. **2009**.

**Djaldetti R**, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology*, Vol. 46(4), pp. 1051 – 4, **1996**.

**Dornonville de la Cour C**, Lindström E, Norlén P & Håkanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regulatory Peptides*, Vol. 120(1-3), pp. 23-32, **2004**.

**Dzaja A**, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T & Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Vol. 286(6), pp. E963-967, **2004**.

**Emre M** et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, Vol. 351(24), pp. 2509-2518, **2004**.

**Edwards LL**, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, Vol. 6(2), pp. 151 – 6, **1991**.

**Edwards LL**, Quigley EM, P.R. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology*, Vol. 42(4), pp. 726 – 32, **1992**.

**Eggert KM**, Oertel WH. Leitlinie Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie / hrsg. von der Expertengruppe des Kompetenznetz Parkinson. Thieme Verlag, **2008**.

**Eisensehr I**, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, Vol. 123(6), pp. 1155-1160, **2000**.

**Elbaz A**, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 60(1):91-96, **2003**.

**El-Shehaby AM**, Obaia EM, Alwakil SS, Hiekal AA. Total and acylated ghrelin in liver cirrhosis: correlation with clinical and nutritional status. *Scand J Clin Lab Invest*, Jul;70(4):252-8, **2010**.

**Factor SA**, Molho ES. Transient benefit of amantadine in Parkinson's disease: The facts about the myth. *Movement Disorders*, Vol. 14(3), pp. 515-517, **1999**.

**Fahn S**, Elton RL. UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinsons disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; p153–163. **1987**.

**Fahn S**. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 991:1-14, **2003**.

**Fantini ML**, Ferini-Strambi L, Montplaisir, J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: Toward a better nosologic definition. *Neurology*, Vol. 64(5), pp. 780-786, **2005**.

**Fearnley JM**, Lees AJ. Striatonigral degeneration: a clinicopathological study. *Brain*, Vol. 113(6), pp. 1823-1842, **1990**.

**Fenelon G**, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, Vol. 123(4), pp. 733-745, **2000**.

**Ferini-Strambi L**, Oldani A, Zucconi M, Smirne S. Cardiac autonomic activity during wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, Vol. 19(5), pp. 367 – 9, **1996**.

**Faulconbridge LF**, Cummings DE, Kaplan JM & Grill HJ. Hyperphagic Effects of Brainstem Ghrelin Administration. *Diabetes*, Vol. 52(9), pp. 2260-2265, **2003**.

**Folstein MF**, Folstein SE & McHugh PR. "Mini-mental state" : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 12(3), pp. 189-198, **1975**.

**Gaddipati K**, Simonian H, Kresge K, Boden G & Parkman H. Abnormal Ghrelin and Pancreatic Polypeptide Responses in Gastroparesis. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 51(8), pp. 1339-1346, **2006**.

**Gagnon JF**, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J & Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, Vol. 59(4), pp. 585-589, **2002**.

**Gallagher DA**, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem*, 9(10):860-8, **2009**.

**Ghoos YF**, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*, Vol. 104(6), pp. 1640 – 7, **1993**.

**Gibb WR**, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, Vol. 15(1), pp. 27 – 44, **1989**.

**Goetz CG**, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, Vol. 43(11), pp. 2227-9, **1993**.

**Goetz CG**, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement Disorders*, Vol. 20(5), pp. 523-539, **2005**.

**Goetze O**, Wiczorek J, Mueller T, Przuntek H, Schmidt WE & Voitalla D. Impaired gastric emptying of a solid test meal in patients with Parkinson's disease using <sup>13</sup>C-sodium octanoate breath test. *Neuroscience Letters*, Vol. 375(3), pp. 170-173, **2005**.

**Goetze O**, Nikodem AB, Wiezcorek J, Banasch M, Przuntek H, Mueller T, Schmidt WE, Woitalla D. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. *Neurogastroenterology and Motility*, Vol. 18(5), pp. 369-375, **2006**.

**Goldstein D**. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*, Vol. 16(1), pp. 46-54, **2006**.

**Gonlachanvit S**, Chey WD, Goodman KJ, Parkman HP. Effect of meal size and test duration on gastric emptying and gastric myoelectrical activity as determined with simultaneous [<sup>13</sup>C]octanoate breath test and electrogastrography in normal subjects using a muffin meal. *Dig Dis Sci*. Dec;46(12):2643-50, **2001**.

**Grandas F**, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology*, Vol. 63(8 suppl 3), pp. S8-11, **2004**.

**Hardoff R**, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, Honigman S & Giladi N. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, Vol. 16(6), pp. 1041-1047, **2001**.

**Harsch IA**, Koebnick C, Tasi AM, Hahn EG, Konturek PC. Ghrelin and obestatin levels in type 2 diabetic patients with and without delayed gastric emptying. *Dig Dis Sci*. Oct;54(10):2161-6. **2009**.

**Hartelius L**, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatr Logop*, 46(1):9-17, **1994**.

**Hawkes CH**, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 62(5), pp. 436-446, **1997**.

**Hawkes CH**, Tredici KD & Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, Vol. 33(6), pp. 599-614, **2007**.

**Hellmig S**, Schöning FV, Gadow C, Katsoulis S, Hedderich J, Fölsch UR & Stüber E. Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by <sup>13</sup>C breath tests: influence of age, sex and body mass index. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 21(12), pp. 1832-1838, **2006**.

**Hellström PM**, Grybäck P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, Sep;20(3):397-407, **2006**.

**Hellström PM**. Faces of ghrelin - research for the 21st century. *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 21(1), pp. 2-5, **2009**.

**Hely MA**, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, Apr 30;23(6):837-44, **2008**.

**Herlofson K**, Lie SA, Arslan D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology*, Vol. 62(6), pp. 937-942, **2004**.

**Hoehn MM** and Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17;427, **1967**.

**Horowitz M**, Maddern GJ, Chatterton BE, Collins PJ, Harding PE, Shearman DJ. Changes in gastric emptying rates with age. *Clin Sci (Lond)*, Aug;67(2):213-8, **1984**.

**Hou Y**, An J, Hu XR, Sun BB, Lin J, Xu D, Wang T, Wen FQ. Ghrelin inhibits interleukin-8 production induced by hydrogen peroxide in A549 cells via NF-kappaB pathway. *Int Immunopharmacol*, Jan;9(1):120-6, **2009**.

**Hsu YW**, Pan YJ, Cho YM, Liou TH, Chou P, Wang PS. Aging effects on exercise-induced alternations in plasma acylated ghrelin and leptin in male rats. *Eur J Appl Physiol*, May;111(5):809-17, **2011**.

**Hughes AJ**, Daniel SE, Kilford L & Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 55(3), pp. 181-184, **1992**.

**Hughes TA**, Ross HF, Mindham RHS & Spokes EGS. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurologica Scandinavica*, Vol. 110(2), pp. 118-123, **2004**.

**ICSD2005**. The International Classification of Sleep Disorders. Produced by the American Academy of Sleep Medicine. **2005**

**Ikeda T**, Inamori M, Fujisawa N, Iwasaki T, Akiyama T, Akimoto K, Mawatari H, Iida H, Endo H, Nozaki Y, Sakamoto Y, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Yoneda K, Goto A, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Effects of body positions on gastric emptying with enteral nutrition: a crossover study using a continuous real time <sup>13</sup>C breath test (BreathID system). *Hepatogastroenterology*, Sep-Oct;55(86-87):1905-7, **2008**.

**Iranzo A**, Santamaría J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep*, Feb;28(2):203-6, **2005**.

**Iranzo A**, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, Jul;5(7):572-7, **2006**.

**Iranzo A**, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, Sanchez-Valle R, Vilaseca I, Lomeña F, Vilas D, Lladó A, Gaig C, Santamaria J. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, May;12(5):443-53, **2013**.

**Isomoto H**, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol*, Aug;100(8):1711-20, **2005**.

**Jackson SJ**, Leahy FE, McGowan AA, Bluck LJ, Coward WA, Jebb SA. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes Metab*, Jul;6(4):264-70, **2004**.

**Jankovic J**, Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 79(4), pp. 368-376, **2008**.

**Jenner P1**, Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*, May 23;66(10 Suppl 4):S24-36, **2006**.

**Jiang H**, Li LJ, Wang J, Xie JX. Ghrelin antagonizes MPTP-induced neurotoxicity to the dopaminergic neurons in mouse substantia nigra. *Exp Neurol*, Aug;212(2):532-7, **2008**.

**Johns MW**. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, Dec;14(6):540-5, **1991**.

**Kalbe E**, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler J. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord*, 14(2):93-101, **2008**.

**Kaneoke Y**, Koike Y, Sakurai N, Washimi Y, Hirayama M, Hoshiyama M & Takahashi A. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease detected by electrogastroenterography. *Journal of the Autonomic Nervous System*, Vol. 50(3), pp. 275-281, **1995**.



**Kim YK**, Yoon IY, Kim JM, Jeong SH, Kim KW, Shin YK, Kim BS, Kim SE. The implication of nigrostriatal dopaminergic degeneration in the pathogenesis of REM sleep behavior disorder. *Eur J Neurol*, Mar;17(3):487-92, **2010**.

**Klinke R**, Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie. Funktionen des Magen-Darm-Trakts. Gastrointestinale Motilität. Seite 395-397, Thieme; Auflage: 3. Aufl. **2001**.

**Klockgether T**. Parkinson's disease: clinical aspects. *Cell and Tissue Research*, Vol. 318(1), pp. 115-120, **2004**.

**Kluge M**, Schüssler P, Bleninger P, Kleyer S, Uhr M, Weikel JC, Yassouridis A, Zuber V, Steiger A. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. *Psychoneuroendocrinology*, May;33(4):497-506, **2008**.

**Körner Y**, Meindorfner C, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Haja D, Cassel W, Oertel WH & Krüger HP. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, Vol. 19(11), pp. 1298-1305, **2004**.

**Kokkinos A**, le Roux CW, Alexiadou K, Tentolouris N, Vincent RP, Kyriaki D, Perrea D, Ghatel MA, Bloom SR, Katsilambros N. Eating slowly increases the postprandial response of the anorexigenic gut hormones, peptide YY and glucagon-like peptide-1. *J Clin Endocrinol Metab*, Jan; 95(1):333-7. doi: 10.1210/jc.2009-1018, **2010**.

**Kojima M**, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H & Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, Vol. 402(6762), pp. 656-660, **1999**.

**Korbonits M**, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, Vol. 25(1), pp. 27-68, **2004**.

**Krenzer M**, Anacleto C, Vetrivelan R, Wang N, Vong L, Lowell BB, Fuller PM, Lu J. Brainstem and spinal cord circuitry regulating REM sleep and muscle atonia. *PLoS One*, 6(10):e24998, **2011**.

**Kraus T**, Schanze A, Gröschl M, Bayerlein K, Hillemacher T, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S. Ghrelin levels are increased in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, Dec; 29(12):2154-7, **2005**.

**Krogh K**, Ostergaard K, Sabroe S & Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, Vol. 117(1), pp. 60-64, **2008**.

**Krygowska-Wajs A**, Lorens K, Thor P, Szczudlik A, Konturek S. Gastric electromechanical dysfunction in Parkinson's disease. *Functional neurology*, Vol. 15(1), pp. 41 – 6, **2000**.

**Kusunoki H**, Hata J, Aoki S, Kamada T, Ishii M, Sato M, Tanaka T, Manabe N, Shiotani A, Yoshida S, Tanaka S, Chayama K. & Haruma K. Stepped assessment of gastric emptying of a solid meal using the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test. *Jornal of Smooth Muscle Research*, Vol. 43(3), pp. 99-107, **2007**.

**Lai YY**, Siegel J. Physiological and anatomical link between parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. *Molecular Neurobiology*, Vol. 27(2), pp. 137-151, **2003**.

**de Lau LM**, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, Vol. 5(6), pp. 525-535, **2006**.

**Levin F**, Edholm T, Schmidt PT, Gryback P, Jacobsson H, Degerblad M, Hoybye C, Holst JJ, Rehfeld JF, Hellstrom PM & Naslund E. Ghrelin Stimulates Gastric Emptying and Hunger in Normal-Weight Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 91(9), pp. 3296-3302, **2006**.

**Linke R**, Muenzing W, T.K. Is normal gastric emptying a predictor of normal gastric function?. *Nuklearmedizin*, Vol. 44(3), pp. 81 – 5, **2005**.

**Liu L**, Xu H, Jiang H, Wang J, Song N, Xie J. Ghrelin prevents 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced cytotoxicity through antioxidation and NF-kappaB modulation in MES23.5 cells. *Exp Neurol*, Mar;222(1):25-9, **2010**.

**Lutter M**, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, Birnbaum S, Yanagisawa M, Elmquist JK, Nestler EJ, Zigman JM. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci*, Jul;11(7):752-3, **2008**.

**Madsen JL**, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age Ageing*, Mar;33(2):154-9, **2004**.

**Maes BD**, Ghooos YF, Rutgeerts PJ, Hiele MI, Geypens B, Vantrappen G. [<sup>14</sup>C]octanoic acid breath test to measure gastric emptying rate of solids. *Dig Dis Science*, Vol. 39(12), pp. S104 – 106, **1994**.

**Magerkurth C**, Schnitzer R. & Braune, S. Symptoms of autonomic failure in Parkinsons disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical Autonomic Research*, Vol. 15(2), pp. 76-82, **2005**.

**Martinez-Martin P**, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, Brown RG, Naidu Y, Clayton L, Abe K, Tsuboi Y, MacMahon D, Barone P, Rabey M, Bonuccelli U, Forbes A, Breen K, Tluk S, Olanow CW, Thomas S, Rye D, Hand A, Williams AJ, Ondo W, Chaudhuri KR. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*, Vol. 22(11), pp. 1623-1629, **2007**.

**Masuda Y**, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M & Kangawa K. Ghrelin Stimulates Gastric Acid Secretion and Motility in Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 276(3), pp. 905-908, **2000**.

**Meyer JH**, VanDeventer G, Graham LS, Thomson J & Thomasson D. Error and Corrections with Scintigraphic Measurement of Gastric Emptying of Solid Foods. *J Nucl Med*, Vol. 24(3), pp. 197-203, **1983**.

**Micieli G**, Tosi P, Marcheselli S & Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, Vol. 24(0), pp. s32-s34, **2003**.

**Moon M**, Kim HG, Hwang L, Seo JH, Kim S, Hwang S, Kim S, Lee D, Chung H, Oh MS, Lee KT, Park S. Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotox Res*, May;15(4):332-47, **2009**.

**Mudambo KS**, Leese GP, Rennie MJ. Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the [13C]acetate breath test method. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; 75(2):109-14, **1997**.

**Müller T**, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE, Muhlack S, Woitalla D, Goetze O. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clinical neuropharmacology*, Vol. 29(2), pp. 61 – 7, **2006**.

**Myllylä VV**, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, Vol. 8(1), pp. 53-60, **2001**.

**Naftali T**, Gadoth N, Huberman M, Novis B. Electrogastrography in patients with Parkinson's disease. *The canadian journal of neurological science*, Vol. 32(1), pp. 82 – 6, **2005**.

**Nagaya N**, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y & Kangawa K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, Vol. 280(5), pp. R1483-1487, **2001**.

**Natale G**, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterology & Motility*, Vol. 20(7), pp. 741-749, **2008**.

**Noachtar S**, Eisensehr I. REM sleep behavior disorder. *Nervenarzt*, Oct;71(10):802-6, **2000**.

**Nowak A**, Jonderko K, Kaczor R, Nowak S, Adamczak D, Rudzki K. Inhibitory effect of cigarette smoking on gastric emptying of a solid meal in patients with type I gastric ulcer. *Z Gastroenterol*, Feb;29(2):45-8, **1991**.

**Oertel WH**, S.J., Parkinson Syndrome. In: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Brandt T, Dichgans J, D. H. (ed.). Kohlhammer-Verlag, **2003**.

**Oertel WH** et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. **2008**.

**Ohayon MM**, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *The Journal of clinical Psychiatry*, Vol. 58(8), pp. 369 – 76, **1997**.

**Oka H**, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Inoue K. Retracted: Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*, Vol. 130(9), pp. 2425-2432, **2007**.

**Olson EJ**, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, Vol. 123(2), pp. 331-339, **2000**.

**Palhagen S**, Heinonen E, Hagglund J, Kaugesaar T, Maki-Ikola O, Palm R & the Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology*, Vol. 66(8), pp. 1200-1206, **2006**.

**Park MI**, Camilleri M. Gastroparesis: clinical update. *Am J Gastroenterol*, May;101(5):1129-39, **2006**.

**Parkinson James**. An Essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2002), Vol. 14(2), pp. 223 – 36, **1817**.

**Peeters TL.** Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol*, Vol. 54(4), pp. 95 – 103, **2003**.

**Peeters TL.** Potential of ghrelin as a therapeutic approach for gastrointestinal motility disorders. *Current opinion in pharmacology*, Vol. 6(6), pp. 553 – 8, **2006**.

**Pera P**, Bucca C, Borro P, Bernocco C, De LA, Carossa S. Influence of mastication on gastric emptying. *J Dent Res*, Mar; 81(3):179-81, **2002**.

**Pfeiffer RF.** Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, Vol. 2(2), pp. 107-116, **2003**.

**Poewe W**, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, Vol. 248(0), pp. 12-21, **2001**.

**Poewe W**, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European journal of neurology*, Vol. 9(3), pp. S23 – 30, **2002**.

**Poewe W**, Wenning G. Atypische Parkinson-Syndrome. In: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Brandt T, Dichgans J, D. H. (ed.). Kohlhammer-Verlag, **2003**.

**Poewe W.** Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, Vol. 15(s1), pp. 14-20, **2008**.

**Postuma RB**, Lang AE, Massicotte-Marquez J & Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, Vol. 66(6), pp. 845-851, **2006**.

**Prudom C**, Liu J, Patrie J, Gaylinn BD, Foster-Schubert KE, Cummings DE, Thorner MO, Geysen HM. Comparison of competitive radioimmunoassays and two-site sandwich assays for the measurement and interpretation of plasma ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, May;95(5):2351-8, **2010**.

**Przuntek H**, Müller T. & Riederer P. Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 111(2), pp. 201-216, **2004**.

**Purnell JQ**, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, Dec;88(12):5747-52, **2003**.

**Pusztai P**, Sarman B, Ruzicska E, Toke J, Racz K, Somogyi A, Tulassay Z. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev*, Jul-Aug;24(5):343-52, **2008**.

**Rahim MK**, Durr-E-Sabih, Mateen A, Najam-Uddin, Yousaf M. Studies of gastric emptying time in patients with non-ulcer dyspepsia. *Nucl Med Commun*, Nov;28(11):852-8, **2007**.

**de Rijk MC**, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A & Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 62(1), pp. 10-15, **1997**.

**Robertson DR**, Renwick AG, Macklin B, Jones S, Waller DG, George CF, Fleming JS. The influence of levodopa on gastric emptying in healthy elderly volunteers. *European Journal of clinical Pharmacology*, Vol. 42(4), pp. 409 – 12, **1992**.

**Rossi Z**, Forlini G, Fenderico P, Cipolla R, Nasoni S. Electrogastrography. European review for medical and pharmacological science, Vol. 9(5 Suppl1), pp. 29 – 25, **2005**.

**Rupprecht S**, Walther B, Gudziol H, Steenbeck J, Freesmeyer M, Witte OW, Günther A, Schwab M. Clinical markers of early nigrostriatal neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, Nov;14(11):1064-70, **2013**.

**Sakakibara R**, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K & Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinsons disease. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 115(3), pp. 443-460, **2008**.

**Sanaka M**, Yamamoto T, Kuyama Y. Retention, fixation, and loss of the [13C] label: a review for the understanding of gastric emptying breath tests. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(7):1747-56, **2008**.

**Sato K** et al. Prognosis of Parkinson's disease: Time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Movement Disorders*, Vol. 21(9), pp. 1384-1395, **2006**.

**Schapira AH**. Treatment Options in the Modern Management of Parkinson Disease. *Arch Neurol*, Vol. 64(8), pp. 1083-1088, **2007**.

**Schapira AH**, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, Vol. 64(S2), pp. S47-S55, **2008**.

**Schenck CH**, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*, Vol. 25(2), pp. 120 – 38, **2002**.

**Schenck CH**, Bundlie SR, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder (RBD): delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older man initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the maximum & minimum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep*, Vol. 26, pp. A 316, **2003**.

**Schenck CH**, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, Vol. 14(8):744-8, **2013**.



**Schiebler TH**, Walter Schmidt. Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. Springer; Auflage: 8. Aufl. 1999. Nachdruck 5. September **2002**.

**Schmidt PT**, Naslund E, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ, Hilsted L & Hellstrom PM. A Role for Pancreatic Polypeptide in the Regulation of Gastric Emptying and Short-Term Metabolic Control. *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 90(9), pp. 5241-5246, **2005**.

**Schoffer KL**, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, Vol. 22(11), pp. 1543-1549, **2007**.

**Schoonjans R**, Van Vlem B, Vandamme W, Van Vlierberghe H, Van Heddeghem N, Van Biesen W, Mast A, Sas S, Vanholder R, Lameire N, De Vos M. Gastric emptying of solids in cirrhotic and peritoneal dialysis patients: influence of peritoneal volume load. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, Apr;14(4):395-8, **2002**.

**Serra-Prat M**, Palomera E, Clave P, Puig-Domingo M. Effect of age and frailty on ghrelin and cholecystokinin responses to a meal test. *Am J Clin Nutr*, May;89(5):1410-7, **2009**.

**Serra-Prat M**, Alfaro SR, Palomera E, Casamitjana R, Buquet X, Fernández-Fernández C, Puig-Domingo M; Mataró Ageing Study Group. Relationship between ghrelin and the metabolic syndrome in the elderly: a longitudinal population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Feb;70(2):227-32, **2009a**.

**Shindo T**, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Iwakiri K, Sakamoto C. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. *Digestion*, 79(2):65-72, **2009**.

**Simuni T**, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, Vol. 64(S2), pp. S65-S80, **2008**.

**Singaram C**, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, Quigley EM. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet*, Vol. 346(8979), pp. 861 – 4, **1995**.

**Stiasny-Kolster K**, Doerr Y, Moller JC, Hoffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, Vol. 128(1), pp. 126-137, **2005**.

**Stiasny-Kolster K**, Mayer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M & Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - A new diagnostic instrument. *Movement Disorders*, Vol. 22(16), pp. 2386-2393, **2007**.

**Stockner H**, Iranzo A, Seppi K, Serradell M, Gschliesser V, Sojer M, Valldeoriola F, Molinuevo JL, Frauscher B, Schmidauer C, Santamaria J, Högl B, Tolosa E, Poewe W. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, Oct 15;24(13):1906-9, **2009**.

**Tack J**, Depoortere I, Bisschops R, Verbeke K, Janssens J, Peeters T. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 22(9), pp. 847-853, **2005**.

**Tai K**, Visvanathan R, Hammond AJ, Wishart JM, Horowitz M, Chapman IM. Fasting ghrelin is related to skeletal muscle mass in healthy adults. *Eur J Nutr*, Apr;48(3):176-83, **2009**.

**Tanaka Y**, Kato T, Nishida H, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, Hayashi Y, Kimura A, Hozumi I, Araki H, Murase M, Nagaki M, Moriwaki H, Inuzuka T. Is there a delayed gastric emptying of patients with early-stage, untreated Parkinson's disease? An analysis using the <sup>13</sup>C-acetate breath test. *J Neurol*, Mar;258(3):421-6. 2011.

**Thomaides T**, Karapanayiotides T, Zoukos Y, Haeropoulos C, Kerezoudi E, Demacopoulos N, Floodas G, Papageorgiou E, Armakola F, Thomopoulos Y & Zaloni I. Gastric emptying after semi-solid food in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Journal of Neurology*, Vol. 252(9), pp. 1055-1059, **2005**.

**Tolosa E**, Wenning G & Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, Vol. 5(1), pp. 75-86, **2006**.

**Tonini M**, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR & Ponti FD. Clinical implications of enteric and central D<sub>2</sub> receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 19(4), pp. 379-390, **2004**.

**Tougas G**, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, Hocking MP, Quigley EM, Koch KL, Tokayer AZ, Stanghellini V, Chen Y, Huizinga JD, Rydén J, Bourgeois I, McCallum RW. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol*, Jun;95(6):1456-62, **2000**.

**Tschöp M**, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*, Jun;24(6):RC19-21, **2001**.

**Uchiyama M**, Isse K, Tanaka K, Yokota N, Hamamoto M, Aida S, Ito Y, Yoshimura M & Okawa M. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, Vol. 45(4), pp. 709-712, **1995**.

**Unger MM**, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Mankel K, Berg D, Walter U, Hoeffken H, Mayer G & Oertel WH. Assessment of idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder by transcranial sonography, olfactory function test, and FP-CIT-SPECT. *Movement Disorders*, Vol. 23(4), pp. 596-599, **2008**.

**Unger MM**, Hattemer K, Möller JC, Schmittinger K, Mankel K, Eggert K, Strauch K, Tebbe JJ, Keil B, Oertel WH, Heverhagen JT, Knake S. Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, Apr 15;25(5):623-8, **2010**.

**Unger MM**, Belke M, Menzler K, Heverhagen JT, Keil B, Stiasny-Kolster K, Rosenow F, Diederich NJ, Mayer G, Möller JC, Oertel WH, Knake S. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, Jun;33(6):767-73, **2010a**.

**Usai Satta P**, Scarpa M, Oppia F, Loriga F. 13C-octanoic acid breath test in functional and organic disease: critical review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, Sep-Oct;9(5 Suppl 1):9-13, **2005**.

**Van Den Eeden SK**, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA & Nelson LM. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am. J. Epidemiol*, Vol. 157(11), pp. 1015-1022, **2003**.

**Wakabayashi K**, Takahashi H et al. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta neuropathologica*, Vol. 76(3), pp. 217 – 221, **1988**.

**Wakabayashi K**, Takahashi H. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathologica*, Vol. 76(6), pp. 581 – 3, **1990**.

**Wakabayashi K**, Takahashi H. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Advances in neurology*, Vol. 60, pp. 609 – 12, **1993**.

**Wang Y**, Kondo T, Suzukamo Y, Oouchida Y, Izumi S. Vagal nerve regulation is essential for the increase in gastric motility in response to mild exercise. *Tohoku J Exp Med*, Oct;222(2):155-63, **2010**.

**Ward CD**, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Advances in neurology*, Vol. 53, pp. 245 – 9, **1990**.

**Williams DL**, Grill HJ, Cummings DE & Kaplan JM. Vagotomy Dissociates Short- and Long-Term Controls of Circulating Ghrelin. *Endocrinology*, Vol. 144(12), pp. 5184-5187, **2003**.

**Winogrodzka A**, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Janssen AG, Wolters EC. [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 108(8), pp. 1011-1019, **2001**.

**Wisén O**, Hellström PM. Gastrointestinal motility in obesity. *J Intern Med*, Apr;237(4):411-8, **1995**.

**Xu L**, Depoortere I, Tomasetto C, Zandecki M, Tang M, Timmermans JP, Peeters TL. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept*, Jan 15;124(1-3):119-25, **2005**.

**Young A**. Inhibition of gastric emptying. *Adv Pharmacol*, 52:99-121, **2005**.

**Zahn A**, Langhans CD, Hoffner S, Haberkorn U, Rating D, Haass M, Enck P, Stremmel W, Rühl A. Measurement of gastric emptying by <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Z Gastroenterol*, May;41(5):383-90, **2003**.

**Zigman JM**, Jones JE, Lee CE, Saper CB & Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *The Journal of Comparative Neurology*, Vol. 494(3), pp. 528-548, **2006**.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CBD	cortikobasale Degeneration
CCK	Cholezystokinin
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CoA	Coenzym A
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
CT	Computertomographie
DLK	Demenz vom Lewy-Körper Typ
DMNV	dorsal motor nucleus of the vagus = dorsale motorischer Vaguskern = DMVN
DOB	Delta over baseline
EGG	Elektrogastrographie
EMG	Elektromyographie
ENS	enterisches Nervensystem
ESS	Epworth-Sleepiness Scale
GEC	gastric emptying coefficient
GH	growth hormone
GHS-R	growth hormone secretagogue Rezeptor
GI	gastrointestinal
H&Y	Hoehn und Yahr
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IPS	idiopathisches Parkinson Syndrom
IR	Infrarot
IRIS	nichtdispersiven Infrarot Isotopen Analysator
LB	Lewy bodies = Lewy Körperchen
m	männlich
M.	Morbus
MAO-B	Monoamino-Oxidase-B
Min	Minute
ml	Milliliter

MMST	Mini-mental-status-test
MP	Morbus Parkinson, M. Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
mV	milliVolt
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Studienteilnehmer
N.	Nervus
NANC	nicht-adrenerge-nicht-cholinerge
NDIRS	nicht-dispersive Infrarot-Spektroskopie
NMS	nicht motorische Symptome
NPH	Normaldruckhydrozephalus
NS	Nervensystem
OAT	<sup>13</sup> C-Octanoat-Atemtest
p	Signifikanz
PANDA	Parkinson      Neuropsychometric      Dementia Assessment
PD	Parkinson's disease
PDB	Pee Dee Belemnite
PDR	prozentuale Wiederfindungsrate
PDS	postprandial distress syndrom
PET	Positronen Emissions Tomographie
PP	Pankreatisches Polypeptid
PSB	progressive supranukleäre Blickparese
RBD	REM Sleep Behaviour Disorder, REM-Schlaf- Verhaltensstörung
iRBD	idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung
RBDSQ	REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire
RIA	Radioimmunoassay
RLS	Restless Legs Syndrom
SD	Standardabweichung
SN	Substantia nigra

SPECT	Single photon emission computed tomography
tHS	tiefe Hirnstimulation
UKGM	Universitätsklinik Gießen und Marburg
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VIP	vasoaktiven intestinalen Polypeptid
V-PSG	Video-Polysomnographie
w	weiblich



## 8. Abbildungsverzeichnis


Abbildung 1.1.	Pathoanatomische Stadien des M. Parkinson nach Braak
Abbildung 1.2.	Anatomie des Magens
Abbildung 1.3.	Verbindung zwischen dem dorsalen motorischen Vagus Kern über den Nervus vagus mit dem enterischen Nervensystem
Abbildung 1.4.	Proteinstruktur Ghrelin
Abbildung 1.5.	Wirkungsweisen von Ghrelin auf die gastrale Motilität
Abbildung 2.1.	Übersicht zeitlicher Ablauf Studientag
Abbildung 2.2.	Messplatz IRIS der Firma Wagner
Abbildung 2.3.	Darstellung des Weges $^{13}\text{C}$ -Octansäure im Körper
Abbildung 3.1.	Geschlechterverteilung der Gruppen
Abbildung 3.2.	Unterschiede in BMI zwischen den Gruppen
Abbildung 3.3.	Unterschiede in Alter zwischen den Gruppen
Abbildung 3.4.	UPDRS III
Abbildung 3.5.	Boxplot $t(1/2)$
Abbildung 3.6.	Scatterplot $t(1/2)$
Abbildung 3.7.	Boxplot $t(\text{lag})$
Abbildung 3.8.	Scatterplot $t(\text{lag})$
Abbildung 3.9.	Westernblot GEC
Abbildung 3.10.	Scatterplot GEC
Abbildung 3.11.	Geschlechterverteilung der Gruppen Ghrelin
Abbildung 3.12.	BMI der Gruppen Ghrelin
Abbildung 3.13.	Alter der Gruppen Ghrelin
Abbildung 3.14.	Ghrelin Kurvenverläufe
Abbildung 4.1.	Die gewöhnliche Frühstückszeit der eingeschlossenen Probanden
Abbildung 4.2.	Die Verbindungen zwischen dem enterischen Nervensystem (ENS) und dem dorsalen motorischen Vagus Kern (DMVN)
Abbildung 4.3.	Zusammenhang Nervus vagus und Ghrelin
Abbildung 4.4.	Unterschied der Ghrelinsekretion zwischen gesunden Personen und Patienten mit RBD oder M. Parkinson

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1.	Zeitlicher Ablauf $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest
Tabelle 2.2.	Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Ghrelin
Tabelle 2.3.	Pipettierschema der Firma Mediagnost: Ghrelin-RIA
Tabelle 3.1.	Demographische Daten
Tabelle 3.2.	Krankheitsrelevante Daten
Tabelle 3.3.	Dopaminerge Medikation der Patienten mit Morbus Parkinson
Tabelle 3.4.	Krankheitsstadium
Tabelle 3.5.	Neuropsychologische Testung
Tabelle 3.6.	Schlafverhalten
Tabelle 3.7.	Ergebnisse RBDSQ
Tabelle 3.8.	Beschreibende Statistik der Atemtestparameter
Tabelle 3.9.	Atemtestparameter ermittelt nach Altersdekaden
Tabelle 3.10.	Korrelationen Atemtestparameter und Alter
Tabelle 3.11.	Atemtestparameter nach Geschlecht
Tabelle 3.12.	Korrelation Atemtestparameter und Geschlecht
Tabelle 3.13.	Atemtestparameter und BMI
Tabelle 3.14.	Korrelation Atemtestparameter und BMI
Tabelle 3.15.	Atemtestparameter und UPDRS gesamt
Tabelle 3.16.	Korrelation Atemtestparameter und UPDRS gesamt alle Gruppen
Tabelle 3.17.	Atemtestparameter und UPDRS III
Tabelle 3.18.	Korrelation Atemtestparameter und UPDRS Teil 3
Tabelle 3.19.	Atemtestparameter und Hoehn & Yahr
Tabelle 3.20.	Atemtestparameter und Erkrankungsdauer
Tabelle 3.21.	Demographische Daten Ghrelin
Tabelle 3.22.	Deskriptive Statistik Ghrelin
Tabelle 3.23.	Abfall der Serumkonzentrationen von Ghrelin -10 bis 60 min
Tabelle 3.24.	Anstieg der Serumkonzentrationen von Ghrelin 60 bis 300 min
Tabelle 3.25.	Anstieg Ghrelin drei Gruppen
Tabelle 3.26.	Area under the curve (AUC) Ghrelin -10 bis 300 Minuten
Tabelle 3.27.	Area under the curve (AUC) Ghrelin 60 bis 300 Minuten

## 10. Anhang

### 10.1. Allgemeiner Anamnesebogen

<b>KLINIKUM</b> der Philipps-Universität Marburg <small>Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg</small>														
<b>Klinik für Neurologie</b>  <b>Stat. Aufnahmebogen</b>  <b>Hausarzt</b>  Wievielte Aufnahme in der Neurologischen Klinik? <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>		Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel  <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Personalien (Etikette !!)</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%;">Name</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> <tr> <td>Geburstag</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PID</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aufn.Nr.</td> <td></td> </tr> </table>			Personalien (Etikette !!)		Name		Geburstag		PID		Aufn.Nr.	
Personalien (Etikette !!)														
Name														
Geburstag														
PID														
Aufn.Nr.														
Station:														
Stationäre <u>Aufnahme</u> im Hause Datum <u>und Uhrzeit</u>		Datum der <u>Entlassung</u> oder Verlegung aus der Klinik:		falls <b>Verlegung</b> : wohin (ggf. Name der Klinik):										
<b>Aufnahmemodus</b> (Zutreffendes bitte ankreuzen)  <input type="checkbox"/> am Wochenende (Samstag / Sonntag / Feiertag) <input type="checkbox"/> im Nachtdienst (Bereitschaftsdienst)  <input type="checkbox"/> <b>Verlegung</b> aus anderem Krankenhaus (ggf. welches?)			<b>Einweisung durch</b> ( ) Facharzt für Neurologie, Adresse:											
<b>Diagnosen</b> (neurologisch relevant)														
<b>Akten-Bearbeitung</b>  PP <input type="checkbox"/> von _____ bis _____ (ggf. ankreuzen)			Stroke-Datenbank eingegeben <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>  PP abgerechnet <input type="checkbox"/>											

## **Anamnesebogen**

**erhoben am .....**

Aktuelle Anamnese:

Anamnese der zur Aufnahme führenden Erkrankung / Jetzige Beschwerden

Allgemeine Krankheitsanamnese:

Fremdanamnese:

**Familienanamnese:**

Vater

Mutter:

Geschwister:

**Sozialanamnese:**

**Lebensführung / vegetative Anamnese:**

Größe	Allergien
Gewicht	
Schlaf	Durst
Appetit	Schwitzen
Wasserlassen	Alkohol
Stuhlgang	Nikotin

**Medikamenteneinnahme:**

	morgens	mittags	abends	zur Nacht
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

**Weitere Medikamente:**

## Untersuchungsbogen

Untersuchung am .....

### Neurologischer Befund:

#### KOPE

Konfiguration (Asymmetrie)  
Beweglichkeit (aktiv / passiv)  
Nackensteifigkeit

#### HIRNNERVEN

I. Geruch

<u>II.</u> Visus	Gesichtsfeld
Fundus, Papillen	

#### III., IV., VI., Augenbewegungen

Pupillen	Pupillenreaktion
Stellungsanomalie	Konvergenz
N III.	N IV.
Doppelbilder	Spontannystagmus
Blickrichtungsnystagmus	Lage-Nystagmus.
Optokinetischer Nystagmus	Blickfolge.
Sakkaden	

<u>V.</u> Cornealreflex	Sensibilität
Masseter/Reflex	

<u>VII.</u> Willkürmotorik, Mimik	Geschmack
-----------------------------------	-----------

<u>VIII.</u> Gehör	Weber, Rinne
Vestibularis	Halmagyi
Fallneigung	

<u>IX., X.</u> Rachenhinterwand	Würgreflex
Schlucken	Heiserkeit
Geschmack, Sensibilität Zungengrund	

<u>XI.</u> M. sternocleidomastoideus	M. trapezius
--------------------------------------	--------------

<u>XII.</u> Trophik	Seitenabweichung
---------------------	------------------

## REFLEXE

	Rechts	Links	Klonus / Reflexzonen
BSR			
BRR			
TSR			
Trömner, Knips-R.			
Bauchhautreflex			
Cremaster			
ADR			
PSR			
Tib.post.			
ASR			
Anal			
Babinski			

## MUSKULATUR UND MOTORIK

zentrale Parese: leicht  
mittelgradig  
schwer

periphere Parese: Kraftgrad  
0 = völliger Ausfall  
1 = Anspringen ohne Bewegung  
2 = Bew. ohne Schwerkraft  
3 = Bew. gegen Schwerkraft  
4 = Bew. gegen Widerstand  
5 = volle Kraft

Trophik	Tonus
Kontrakturen	Myokymien
Myoklonien	Druckschmerz
Muskelreaktionen (myasthenische, myotone)	
Trendelenburg	Vorhalten (Arme/Beine)
Zehen- und Fersengang	tiefe Kniebeuge

### **KOORDINATION**

Feinbewegungen (Hände/Füße)

FNV

KHV

Folgebewegungen

Diadochokinese

Rebound

Dysarthrie

### **GEHEN UND STEHEN**

Gangbild

Strichgang

Blindgang

Romberg

Unterberger

Einbeinhüpfen

### **EXTRAPYRAMIDALE MOTORIK**

Tremor

Mimik

Spontanbewegungen

Mitbewegungen

Rigor

Haltung



**SCHMERZEN** (evtl. von Pat. im Schema einzeichnen lassen)

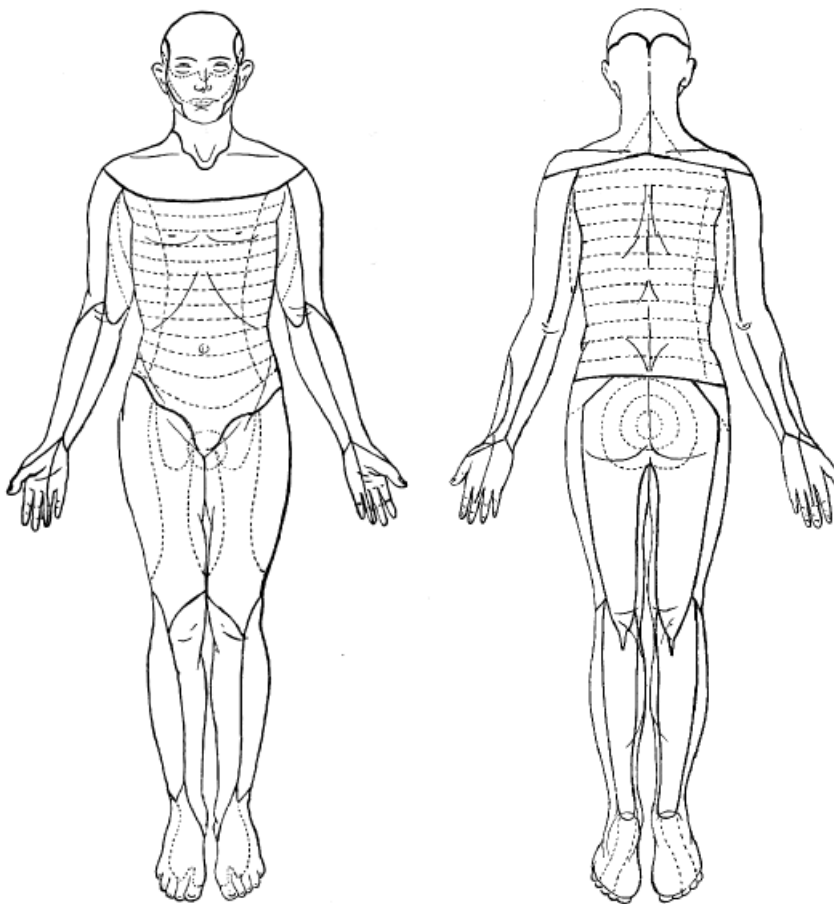
Auslösung  
Lokalisation

Ausstrahlung  
Qualität

**SENSIBILITÄT**

Parästhesien  
Berührung  
Temperatur  
Stereognosie  
Lagesinn

Dysästhesien  
Schmerz  
Zahlenschreiben  
Vibration ( /8)



## WIRBELSÄULE UND EXTREMITÄTEN

Form  
Beweglichkeit  
Klopfschmerz  
Druckschmerz  
Stauchungsschmerz  
Dehnungszeichen (Lasègue, etc.)  
Hartspann  
Gelenke (aktiv/passiv; Beweglichkeit in Grad)

---

## PSYCHISCHER BEFUND

Vigilanz	Orientierung
Aufmerksamkeit	Merkfähigkeit
Gedächtnis	Affekt
Antrieb	Kritikfähigkeit
formale Denkstörungen	inhaltliche Denkstörungen
Verhalten	
Gesamtbeurteilung:	

---

## NEUROPSYCHOLOGISCHER BEFUND

Händigkeit  
Apraxie  
Sensorik (Neglect, Agnosie, Körperschema)  
Optokinetisch-konstruktive Leistung, Raumsinn  
Rechnen  
Logik  
Aphasie  
Lesen  
Schreiben

## INTERNISTISCHER BEFUND

### INSPEKTION

Allgemeinzustand:

Ernährungszustand:

Narben:

Hautfarbe:

Blutdruck:      rechts      mmHg  
                     links      mmHg

Puls:      /min



### HALS

Schilddrüse

Strömungsgeräusche über der A. carotis

Lymphknoten

### THORAX

Herz      Geräusche  
            Herztöne

Lunge:      RG  
                Vesikulärratmen

### ABDOMEN

Leber

Niere

Prostata (rektal)

Resistenzen

### EXTREMITÄTEN

Gefäße (Pulse)

Unterschenkelödeme

Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz

**Klinisches Syndrom:**

**Verdachtsdiagnose:**

**Diagnostischer Plan:**

**Therapie:**

## 10.2. Anamnesebogen für den $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest

---

Philipps-Universität Marburg

**Fachbereich Medizin**

---



---

**Klinik für Neurologie**

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

---

Name, Vorname

---

Geburtsdatum

---

Anschrift, Telefonnummer

---

### Anamnesebogen für den $^{13}\text{C}$ -Octanoat-Atemtest

#### Allgemeine Angaben / Scores

Größe (cm)	Alter	UPDRS I	UPDRS IV
Gewicht (kg)	F [ ] M [ ]	UPDRS II	H&Y
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	Beruf	UPDRS III	MMSE

#### Anamnese

Aktuelle Beschwerden:

Vorerkrankungen

Familienanamnese

Philipps-Universität Marburg  
Fachbereich Medizin



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

**Medikation**


**Autonomes Nervensystem / Vegetatives Nervensystem**

Gewichtsveränderungen: Zunahme [ ] / Abnahme [ ] von [ ] kg in [ ] Monaten	
Appetitverhalten: Heißhunger [ ], Appetitlosigkeit [ ]	
Miktion: Dranginkontinenz [ ] seit:	Stressinkontinenz [ ] seit: [ ] x Nykturie
Hinweise für Harnretention:	
Defäkation: Neigung zur Obstipation ja [ ] / nein [ ]	
Schlaf:	
Nikotinkonsum: ja [ ] / nein [ ] / ex [ ]	aktuell: / Tag Packyears:
Alkoholkonsum:	
Kaffeeconsum:	
Sexualfunktion:	
Affekt: Depression	

Philipps-Universität Marburg  
**Fachbereich Medizin**



**Klinik für Neurologie**

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

**Sprache:**

**Psychopathologischer Befund:**

**Internistischer Untersuchungsbefund:**

RR:

HF:

AZ:

EZ:

Thorax:

Lunge:

Herz:

Abdomen:

Extremitäten:

Pulsstatus

Ödeme?

**Dyspeptische Beschwerden in den letzten 4 Wochen**

Epigastrische Schmerzen?

Frühes Sättigungsgefühl / Völlegefühl?

Aufstoßen?

Übelkeit / Erbrechen?

## 10.3. Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)

### Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment



Name und Vorname

Alter

Datum

### PANDA®

#### 1. Paarassoziationslernen

##### Vorlesen

Blatt - Frosch  
Banane - Anzug  
Sturm - Ball  
Feder - Schal

##### Abruf 1

Banane - (Anzug) ☐  
Blatt - (Frosch) ☐  
Feder - (Schal) ☐  
Sturm - (Ball) ☐

Punkte

##### Abruf 2

Feder - (Schal) ☐  
Banane - (Anzug) ☐  
Sturm - (Ball) ☐  
Blatt - (Frosch) ☐

Punkte

##### Abruf 3

Sturm - (Ball) ☐  
Feder - (Schal) ☐  
Banane - (Anzug) ☐  
Blatt - (Frosch) ☐

Punkte

Gesamtpunkte

#### 2. Wortflüssigkeit (z.B.: Gemüse und Kleidungsstücke: Kartoffeln - Hose - Lauch - Hemd etc.)

Alternierend: Tiere und Möbelstücke

korrekte Wörter

Wechselfehler

---



---



---

#### 3. Räumliches Vorstellungsvermögen

siehe Rückseite (bitte Blatt mittig falten und Aufgabenteil dem Patienten vorlegen)

korrekte Reihen

#### 4. Arbeitsgedächtnis (z.B.: 5 - 2, 6 - 1 - 9)

6 - 3 ☐  
3 - 6

9 - 4 - 6 ☐  
4 - 6 - 9

7 - 2 - 8 - 6 ☐  
2 - 6 - 7 - 8

4 - 1 - 8 - 5 - 2 ☐  
1 - 2 - 4 - 5 - 8

9 - 2 - 6 - 4 - 7 - 1 ☐  
1 - 2 - 4 - 6 - 7 - 9

8 - 4 ☐  
4 - 8

1 - 7 - 3 ☐  
1 - 3 - 7

3 - 1 - 9 - 4 ☐  
1 - 3 - 4 - 9

7 - 9 - 6 - 3 - 5 ☐  
3 - 5 - 6 - 7 - 9

7 - 3 - 8 - 5 - 4 - 2 ☐  
2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 8

längste Reihe

#### 5. Verzögerte Abfrage

##### Abruf

Banane - (Anzug) ☐Blatt - (Frosch) ☐Sturm - (Ball) ☐Feder - (Schal) ☐

Punkte

### zu 3. Räumliches Vorstellungsvermögen

Beispiel:

Below the example, there are four rows of similar visual puzzles. Each row starts with a triangle containing two dots, followed by an arrow pointing to a square with a dashed diagonal and a certain number of dots. The number of dots in the squares varies across the rows and columns, representing a spatial reasoning task.

Stimmungsfragen	A: trifft vollständig zu	B: trifft weitgehend zu	C: trifft weniger zu	D: trifft gar nicht zu
1. Ich bin in letzter Zeit in gedrückter Stimmung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich muss mich zu allem zwingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Mich interessieren Dinge, die mir früher Freude bereiteten, nicht mehr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte hier raiten

### Auswertung

A) Kognition	1	2	3	4	5
Aufgaben	Paar-assoziationslernen	Wortflüssigkeit	Räumliches Vorstellungsvermögen	Arbeitsgedächtnis	Verzögerte Abfrage
Rohwert	<input type="text"/> (max. 12)	<input type="text"/> (kein max.)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 4)
Punkte laut Umrechnungstabelle	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 7)	<input type="text"/> (max. 5)	<input type="text"/> (max. 6)	<input type="text"/> (max. 7)
Zwischensumme					<input type="text"/> (max. 30)
Anzahl der Wechselfehler bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe (bei 1 Fehler kein Punktabzug); Punktabzug für Regelverstöße: 2 bis 3 Fehler: minus 1 Pkt. / ab 4 Fehler: minus 2 Pkte.					<input type="text"/> Punkte
Gesamtwert PANDA® - Kognition					<input type="text"/> (max. 30)

#### PANDA® - Kognition: Interpretationshinweise

Punktzahl	bis 14 Punkte	15-17 Punkte	ab 18 Punkte
Interpretation	demenzielle Symptomatik wahrscheinlich	allenfalls leichte kognitive Dysfunktion	Leistungen im Normbereich

#### B) Stimmungsfragen

Multiplizieren Sie die einzelnen Werte mit folgendem Faktor: <b>A</b> x3, <b>B</b> x2, <b>C</b> x1, <b>D</b> x0	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)	<input type="text"/> (max. 3)
Gesamtwert PANDA®- Stimmung			<input type="text"/> (max. 9)
PANDA® - Stimmung: Interpretationshinweis: über 4 Punkte: depressive Stimmungslage wahrscheinlich			



## 10.4. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)						
Datum:.....						
Probandennummer:.....						
War der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung im ON- oder OFF-Stadium?		<table border="1"> <tr> <td>ON</td> <td>OFF</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	ON	OFF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ON	OFF					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
<b>I Kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung</b>						
<b>1. Intellektuelle Einschränkung</b>						
0 Keine		<input type="radio"/>				
1 Leicht, Vergesslichkeit, mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.		<input type="radio"/>				
2 Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leicht, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.		<input type="radio"/>				
3 Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.		<input type="radio"/>				
4 Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflegen viel Hilfe. Kann nicht mehr allein gelassen werden.		<input type="radio"/>				
<b>2. Denkstörungen</b>						
0 Keine.		<input type="radio"/>				
1 Lebhaftige Träume.		<input type="radio"/>				
2 "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.		<input type="radio"/>				
3 Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen, keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.		<input type="radio"/>				
4 Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann ich nicht selbst versorgen		<input type="radio"/>				
<b>3. Depression</b>						
0 Nicht vorhanden.		<input type="radio"/>				
1 Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.		<input type="radio"/>				
2 Anhaltende Depression ( 1 Woche oder länger).		<input type="radio"/>				
3 Anhaltende Depression mit vegetativen Sypmtomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).		<input type="radio"/>				
4 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken- oder Absichten.		<input type="radio"/>				
<b>4. Motivation/Initiative</b>						
0 Normal.		<input type="radio"/>				
1 Weniger energisch als sonst, stärker passiv.		<input type="radio"/>				
2 Fehlende Initiative oder Desinteresse und nicht routinemäßigen Aktivitäten.		<input type="radio"/>				
3 Fehlende Initiative oder Desinteresse und täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.		<input type="radio"/>				
4 In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.		<input type="radio"/>				

II Aktivitäten des täglichen Lebens		
<b>5. Sprache</b>		
0 Normal		<input type="radio"/>
1 Leicht beeinträchtigt.		<input type="radio"/>
Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu		<input type="radio"/>
2 wiederholen.		<input type="radio"/>
3 Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.		<input type="radio"/>
4 Meistens unverständlich.		<input type="radio"/>
<b>6. Speichelsekretion</b>		
0 Normal.		<input type="radio"/>
1 Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.		<input type="radio"/>
2 Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.		<input type="radio"/>
3 Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.		<input type="radio"/>
4 Ausgeprägter Speichelaustritt; muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.		<input type="radio"/>
<b>7. Schlucken</b>		
0 Normal.		<input type="radio"/>
1 Seltenes Würgen/Verschlucken.		<input type="radio"/>
2 Gelegentliches Würgen/Verschlucken.		<input type="radio"/>
3 Weiche Nahrung erforderlich.		<input type="radio"/>
4 Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.		<input type="radio"/>
<b>8. Handschrift</b>		
0 Normal.		<input type="radio"/>
1 Etwas langsam oder klein.		<input type="radio"/>
2 Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.		<input type="radio"/>
3 Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.		<input type="radio"/>
4 Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.		<input type="radio"/>
<b>9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen</b>		
0 Normal.		<input type="radio"/>
1 Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.		<input type="radio"/>
2 Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.		<input type="radio"/>
3 Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.		<input type="radio"/>
4 Muß gefüttert werden.		<input type="radio"/>
<b>10. Anziehen</b>		
0 Normal.		<input type="radio"/>
1 Etwas langsam aber keine Hilfe erforderlich.		<input type="radio"/>
2 Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.		<input type="radio"/>
3 Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.		<input type="radio"/>
4 Hilfos		<input type="radio"/>

<b>11. Hygiene</b>	
0 Normal.	<input type="radio"/>
1 Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.	<input type="radio"/>
2 Braucht beim Duschen oder Baden Hilfe; oder bei Körperhilfe sehr langsam.	<input type="radio"/>
3 Braucht beim Wachen, Zähneputzen, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.	<input type="radio"/>
4 Dauer-Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.	<input type="radio"/>
<b>12. Umdrehen im Bett oder Bettwäsche zurechtziehen</b>	
0 Normal.	<input type="radio"/>
1 Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.	<input type="radio"/>
2 Kann sich allein, aber unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.	<input type="radio"/>
3 Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.	<input type="radio"/>
4 Hilflos.	<input type="radio"/>
<b>13. Fallen (unabhängig von Starre)</b>	
0 Kein Fallen.	<input type="radio"/>
1 Seltenes Fallen.	<input type="radio"/>
2 Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.	<input type="radio"/>
3 Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.	<input type="radio"/>
4 Fällt häufiger als einmal pro Tag.	<input type="radio"/>
<b>14. Erstarren beim Gehen</b>	
0 Kein Erstarren.	<input type="radio"/>
1 Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.	<input type="radio"/>
2 Gelegentliches Erstarren beim Gehen.	<input type="radio"/>
3 Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.	<input type="radio"/>
4 Häufiges Fallen nach Erstarren.	<input type="radio"/>
<b>15. Laufen</b>	
0 Normal.	<input type="radio"/>
1 Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung, das Bein nachzuziehen.	<input type="radio"/>
2 Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.	<input type="radio"/>
3 Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.	<input type="radio"/>
4 Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.	<input type="radio"/>
<b>16. Tremor</b>	
0 Kein Tremor.	<input type="radio"/>
1 Leicht und selten auftretend.	<input type="radio"/>
2 Mäßig; für den Patienten lästig.	<input type="radio"/>
3 Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.	<input type="radio"/>
4 Ausgeprägt, bei den meisten Aktivitäten hinderlich.	<input type="radio"/>
<b>17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus</b>	
0 Keine Beschwerden.	<input type="radio"/>
1 Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.	<input type="radio"/>
2 Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.	<input type="radio"/>
3 Häufig schmerzhaft empfundene Empfindungen.	<input type="radio"/>
4 Unerträgliche Schmerzen.	<input type="radio"/>

III Motorische Untersuchung						
<b>18. Sprache</b>						
0 Normal.						O
1 Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.						O
2 Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig behindert.						O
3 Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.						O
4 Unverständlich.						O
<b>19. Gesichtsausdruck</b>						
0 Normal.						O
1 Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.						O
2 Leicht, aber eindeutig abnorme Veränderung des Gesichtsausdrucks.						O
3 Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.						O
4 Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.						O
<b>20. Ruhetremor</b>						
<i>G=Gesicht, RH=rechte Hand, LH=linke Hand, RF=rechter Fuß, LF=linker Fuß</i>						G RH LH RF LF
0 Keine						O O O O O
1 Leicht und selten vorhanden.						O O O O O
2 Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude aber nur intermittierend.						O O O O O
3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.						O O O O O
4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.						O O O O O
<b>21. Aktion- oder Haltetremor der Hände</b>						
<i>R=rechts, L=links</i>						R L
0 Fehlt.						O O
1 Leicht; bei Bewegung vorhanden.						O O
2 Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.						O O
3 Mäßige Amplitude sowohl bei Bewegung als auch bei Haltung.						O O
4 Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.						O O
<b>22. Rigidität</b>						
<i>N=Nacken, RO=rechte obere Extremität, LO=linke obere Extremität, RU=rechte untere Extremität, LI=linke untere Extremität</i>						N RO LO RU LU
0 Fehlt.						O O O O O
1 Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch Spiegelbildliche oder andere Bewegungen.						O O O O O
2 Leicht bis mäßig.						O O O O O
3 Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erhalten.						O O O O O
4 Stark, Schwierigkeiten beim Ausführen aller Bewegungen.						O O O O O
<b>23. Fingerklopfen</b>						
<i>R=rechts, L=links</i>						R L
0 Normal.						O O
1 Leicht Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.						O O
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.						O O
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.						O O
4 Kann die Aufgabe kaum Ausführen.						O O

<b>24. Handbewegungen</b>		
<i>Pat. Öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. R=rechts, L=links</i>		
	R	L
0 Normal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 Leicht Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Kann die Aufgabe kaum Ausführen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände</b>		
<i>Pronations-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.</i>		
	R	L
0 Normal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 Leicht Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Kann die Aufgabe kaum Ausführen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>26. Agilität der Beine</b>		
<i>Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll min. 7,5 cm betragen.</i>		
	R	L
0 Normal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 Leicht Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige oder frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Kann die Aufgabe kaum Ausführen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>27. Aufstehen vom Stuhl</b>		
<i>Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem gerade-lehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen.</i>		
0 Normal.	<input type="radio"/>	
1 Langsam, kann mehr als einen Versuch benötigen.	<input type="radio"/>	
2 Stößt sich an den Armlehnen hoch.	<input type="radio"/>	
3 Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.	<input type="radio"/>	
4 Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.	<input type="radio"/>	
<b>28. Haltung</b>		
0 Normal aufrecht.	<input type="radio"/>	
1 Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.	<input type="radio"/>	
2 Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.	<input type="radio"/>	
3 Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.	<input type="radio"/>	
4 Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.	<input type="radio"/>	

<b>29. Gang</b>	
0 Normal.	<input type="radio"/>
1 Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.	<input type="radio"/>
2 Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.	<input type="radio"/>
3 Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.	<input type="radio"/>
4 Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.	<input type="radio"/>
<b>30. Haltungsstabilität</b>	
<i>Reaktion durch plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.</i>	
0 Normal.	<input type="radio"/>
1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.	<input type="radio"/>
2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.	<input type="radio"/>
3 Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.	<input type="radio"/>
4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen.	<input type="radio"/>
<b>31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers</b>	
<i>Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsarmut.</i>	
0 Keine.	<input type="radio"/>
1 Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.	<input type="radio"/>
2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.	<input type="radio"/>
3 Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.	<input type="radio"/>
4 Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.	<input type="radio"/>
<b>IV Komplikationen der Behandlung (vergangene Woche)</b>	
<b>A Dynkinesien</b>	
<b>32. Dauer: Zu welcher Tageszeit traten die Dyskinesien auf?</b>	
0 Keine.	<input type="radio"/>
1 1-25% des Tages.	<input type="radio"/>
2 26-50% des Tages.	<input type="radio"/>
3 51-75% des Tages.	<input type="radio"/>
4 76-100% des Tages.	<input type="radio"/>
<b>33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?</b>	
0 Keine Behinderung.	<input type="radio"/>
1 Leicht Behinderung.	<input type="radio"/>
2 Mäßige Behinderung.	<input type="radio"/>
3 Starke Behinderung.	<input type="radio"/>
4 Vollständige Behinderung.	<input type="radio"/>

<b>34.</b>	<b>Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dysinesien?</b>	
0	Keine schmerzhaften Dyskinesien.	<input type="radio"/>
1	Leicht.	<input type="radio"/>
2	Mäßig.	<input type="radio"/>
3	Stark.	<input type="radio"/>
4	Ausgeprägt.	<input type="radio"/>
<b>35.</b>	<b>Auftreten von Dystonie am frühen Morgen.</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>
<b>B</b>	<b>Klinische Fluktuationen</b>	
<b>36.</b>	<b>Gibt es nach der Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare "OFF"-Perioden?</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>
<b>37.</b>	<b>Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare "OFF"-Perioden?</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>
<b>38.</b>	<b>Treten "OFF"-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>
<b>39.</b>	<b>Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im "OFF"-Stadium?</b>	
0	Überhaupt nicht.	<input type="radio"/>
1	1-25% des Tages.	<input type="radio"/>
2	26-50% des Tages.	<input type="radio"/>
3	51-75% des Tages.	<input type="radio"/>
4	75-100% des Tages.	<input type="radio"/>
<b>C</b>	<b>Anderweitige Komplikationen</b>	
<b>40.</b>	<b>Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen?</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>
<b>41.</b>	<b>Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>
<b>42.</b>	<b>Hat der Patient orthostatische Symptome?</b>	
0	Nein.	<input type="radio"/>
1	Ja.	<input type="radio"/>

VI Modifizierte Schwab- und England Skala			
Aktivitäten des täglichen Lebens		ON	OFF
100 %	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
90 %	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
80 %	Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dabei doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten oder Verlangsamung bewußt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
70 %	Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages für die Verrichtungen aufwenden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
60 %	Leicht Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50 %	Stark abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40 %	Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30 %	Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt aber viel Hilfe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 %	Kann nicht allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 %	Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
0 %	Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blas- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägig.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



## 10.5. Hoehn und Yahr

Datum:.....

Probandennummer:.....

Stadium 0: Keine Anzeichen der Erkrankung

Stadium 1: Einseitige Erkrankung, keine wesentliche Behinderung

Stadium 2: Beidseitige Erkrankung, keine Beteiligung von Kopf und Rumpf

Stadium 3: Beginnende Störung der Stellreflexe, mäßig behindert, noch begrenzt  
arbeitsfähig

Stadium 4: Schwere Behinderung, aber noch gehfähig

Stadium 5: An Bett oder Rollstuhl gebunden

## 10.6. REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

Datum: .....

Probandennummer: .....

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zu Ihrem Schlafverhalten:

		Ja	Nein
1	Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.		
2	Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.		
3	Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.		
4	Mit ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.		
5	Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.		
6	Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:		
	6.1. Laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen.		
	6.2. plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen/“Krämpfe“.		
	6.3. Gesten, Bewegungen, die im Schlaf sinnlos sind, wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett.		
	6.4. um das Bett herum umfallende Gegenstände, wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille.		
7	Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.		
8	Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.		
9	Mein Schlaf ist häufiger gestört		
10	Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankungen des Gehirns)		

Anzahl der Ja-Antworten:

.....

## 10.7. Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Datum:.....

Probandennummer:.....

Wie leicht fällt es Ihnen in folgenden Situationen einzuschlafen?

	unmöglich	kaum möglich	gut möglich	wahrscheinlich
Beim Sitzen oder Lesen				
Vor dem Fernseher				
Im Kino oder Theater				
Als BeifahrerIn im Auto				
Beim Abliegen mittags				
Im Gespräch				
Im Sitzen nach dem Essen				
Im Auto vor dem Rotlicht				

**Total Punkte:** .....

## 10.8. Einverständniserklärung

Philipps-Universität Marburg

**Fachbereich Medizin**



**Klinik für Neurologie**

**Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel**

[ Klinik für Neurologie, Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35033 Marburg ]

Nachname, Vorname (in Druckbuchstaben)

Geburtsdatum

Anschrift

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35039 Marburg  
Postanschrift: 35033 Marburg  
Telefon: (06421) 28-65200  
Telefax: (06421) 28-65208  
e-mail: ungerm@med.uni-marburg.de  
Aktenzeichen:  
Datum: 10.10.2005  
Bearbeiter: Dr. med. M. Unger

### Einverständniserklärung zur freiwilligen Teilnahme an der Studie

Magenentleerungsstörungen und Nachweis von Lewy Einschlusskörperchen im autonomen Nerven-  
geflecht der Magenschleimhaut bei Parkinson Patienten, Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung  
und gesunden Kontrollpersonen

☐ als Patient

☐ als gesunde Kontrollperson

Ich,.....(Name des Studienteilnehmers), wurde von meinem  
Arzt,.....(Name des Arztes), vollständig über Wesen,  
Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und  
verstanden. Ich hatte ausreichend Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden  
und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Studie verbundenen Risiken informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass  
die Teilnahme vollkommen freiwillig ist. Ich weiß, dass ich zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von  
Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die  
spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der im Rahmen dieser  
Studie erfolgenden Aufzeichnung von Daten über meine Gesundheit in Papierform und auf  
elektronischen Datenträgern einverstanden bin. Ich weiß und akzeptiere, dass die an der Studie  
beteiligten Ärzte Einblick in meine Krankenakte nehmen können.

Ich habe die Versicherungsbedingungen zur Probandenversicherung, eine Kopie der  
Studieninformation sowie eine Kopie dieser Einwilligungserklärung ausgehändigt bekommen. Mit

---

Philipps-Universität Marburg

**Fachbereich Medizin**

---



---

**Klinik für Neurologie**

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

---

meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an folgenden Teilen der oben genannten Studie:

- |  |                                 |                                   |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| 1.) Teilnahme am Atemtest zur Diagnose von Magenentleerungsstörungen | ja [ <input type="checkbox"/> ] | nein [ <input type="checkbox"/> ] |
| 2.) Teilnahme an einer Magenspiegelung mit Entnahme von Gewebeproben | ja [ <input type="checkbox"/> ] | nein [ <input type="checkbox"/> ] |

---

Ort / Datum

---

**Unterschrift Patient(in) / Proband(in)**

Ich \_\_\_\_\_ (Name und Vorname des aufklärenden Arztes) bestätige, dass ich den o.g. Patienten / Probanden umfassend über die oben beschriebene Studie aufgeklärt habe.

---

Ort / Datum

---

**Unterschrift des aufklärenden Arztes**

## 10.9. Patienteninformation

Philipps-Universität Marburg  
**Fachbereich Medizin**



**Klinik für Neurologie**

**Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel**

[ Klinik für Neurologie, Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35033 Marburg

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35039 Marburg

Nachname, Vorname

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 28-65200

Telefax: (06421) 28-65208

Geburtsdatum

Anschrift

Datum 10.12.2005

### Informationen und Aufklärung für Patienten und Kontrollpersonen zur Studie

Magenentleerungsstörungen und Nachweis von Lewy Einschlusskörperchen im autonomen Nerven-  
geflecht der Magenschleimhaut bei Parkinson Patienten, Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung  
und Kontrollpersonen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ihr Arzt bittet Sie, an der oben genannten Studie als Patient [ ] oder als Kontrollperson [ ] teilzunehmen. Bei dieser wissenschaftlichen Studie wird untersucht, ob bei an Parkinson erkrankten Patienten und Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung (im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne diese beiden Erkrankungen) Magenentleerungsstörungen vorliegen und wie ausgeprägt diese sind. Des Weiteren wird untersucht, ob Veränderungen in den Nervenplexus der Schleimhaut des Magens (welche für die unwillkürliche Innervation verantwortlich sind) bei den oben genannten Gruppen nachweisbar sind. Diese Studie soll dazu beitragen, die Diagnostik zu verbessern und Lücken im wissenschaftlichen Verständnis der Parkinson Erkrankung und der REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu schließen.

### Wissenschaftlicher Hintergrund und Gründe für die Durchführung dieser Studie

In dieser Studie werden Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Patienten mit neudiagnostizierter Parkinson Erkrankung (die also bisher noch keine Therapie hatten), Patienten mit bekannter Parkinson Erkrankung (die bereits Anti-Parkinson-Medikamente einnehmen) und gesunde Kontrollpersonen auf das Vorliegen einer gestörten Magenentleerung und auf Veränderungen im vegetativen Nervensystem (genauer gesagt des in der Schleimhaut des Magens gelegenen Nervenplexus) untersucht.

---

Philipps-Universität Marburg

**Fachbereich Medizin**

---



---

**Klinik für Neurologie**

**Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel**

---

Die Bedeutung der Studie liegt darin, mehr über die Vorgänge zu erfahren, welche Magenentleerungsstörungen im Zusammenhang mit den genannten Erkrankungen hervorrufen. Zusätzlich wird diese Studie Informationen liefern, ob auch bei an Parkinson erkrankten Patienten, welche bisher keine Medikamente einnehmen, Magenentleerungsstörungen vorkommen (s.o.).

#### **Durchführung der Studie**

Die o.g. Studie wird am Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, durchgeführt. Beteiligte Kliniken sind die Klinik für Neurologie und die Klinik für Innere Medizin. Insgesamt werden etwa 80 Personen an dieser Studie teilnehmen. Die Namen der beteiligten Ärzte mit Kontaktmöglichkeiten finden Sie am Ende dieses Schreibens.

Wenn Sie sich für eine freiwillige Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Ihnen einige Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und Ihrer aktuellen Medikation gestellt. Sie werden außerdem körperlich und neurologisch untersucht. Sofern sich aus diesem Gespräch und der Untersuchung keine Gründe ergeben, die gegen Ihre Teilnahme an der Studie sprechen, können Sie kostenlos an einer oder an beiden der im folgenden beschriebenen Untersuchungen teilnehmen.

#### Untersuchung auf das Vorliegen von Magenentleerungsstörungen mit Hilfe des $^{13}\text{C}$ -Octanoat Atemtests:

Dieser Test ist für Sie vollkommen ungefährlich und schmerzfrei. Vor dem Test müssen Sie 12 Stunden nüchtern bleiben. Sie nehmen dann eine mit 100 mg  $^{13}\text{C}$  markierte feste Testmahlzeit ein.  $^{13}\text{C}$  ist ein nicht-radioaktives Isotop des Elements Kohlenstoff: Kohlenstoff kommt in der Natur überwiegend als  $^{12}\text{C}$  und nur in einem zu vernachlässigenden Anteil als  $^{13}\text{C}$  Kohlenstoff vor.  $^{13}\text{C}$  unterscheidet sich von  $^{12}\text{C}$  durch die Anzahl der neutral geladenen Teilchen im Atomkern. Der  $^{13}\text{C}$  Kohlenstoff in der Testmahlzeit wird - nach Passage des Magens - über die Schleimhaut des Zwölffingerdarms aufgenommen, in der Leber verstoffwechselt und schließlich als  $^{13}\text{CO}_2$  (Kohlendioxid) mit der Atemluft ausgeschieden, wo sein Anteil gemessen werden kann. Den geschwindigkeitsbegrenzenden Faktor stellt hierbei die Magenentleerung dar, weshalb der Verlauf der  $^{13}\text{CO}_2$  Ausscheidung über die Atemluft mit der Geschwindigkeit der Magenentleerung zusammenhängt. Im Anschluss an die Einnahme der Testmahlzeit wird (über einen Zeitraum von 4 Stunden) in Abständen von jeweils 15 Minuten der  $^{13}\text{CO}_2$  Gehalt in der Ausatemluft bestimmt und mit einem Ausgangswert vor Einnahme der Testmahlzeit verglichen.

#### Magenspiegelung mit Entnahme von 6-10 Gewebeproben zur Beurteilung des Nervengeflechts der Magenschleimhaut auf parkinsonstypische Veränderungen:

In den Nervengeflechten der Magenschleimhaut soll auf Zellebene nach parkinsonstypischen Veränderungen gesucht werden. Dazu ist eine Magenspiegelung mit Entnahme von 6 bis 10 Gewebeproben notwendig.

---

Philipps-Universität Marburg

Fachbereich Medizin

---



---

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

---

Um auszuschließen, dass die Durchführung einer Magenspiegelung mit Entnahme von Gewebeproben für Sie mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, wird vorher eine Blutentnahme (Entnahmemenge etwa 15 ml, für eine Zellzählung und Routine-Gerinnungstests) zur Labordiagnostik durchgeführt. Sie werden körperlich untersucht, über Ihren Gesundheitszustand und Ihre aktuelle Medikation befragt und in einem Gespräch ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt. Nähere Informationen über die Durchführung der Magenspiegelung entnehmen Sie bitten dem beiliegenden Aufklärungsbogen "Magenspiegelung".

Sie haben die Möglichkeit, sich zur Teilnahme an einer der beiden o.g. Untersuchungen oder zur Teilnahme an beiden Untersuchungen bereit zu erklären.

Für die Teilnehmer dieser Studie wurde eine Versicherung bei eventuell auftretenden Schäden bei ECCLESIA Versicherungsdienste GmbH, Klingenbergstr. 4, 32758 Detmold, Telefon 052 31 603 377 abgeschlossen: **PROBANDEN-VERSICHERUNGS-NR.: 70-005896405-0**

Ihre Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie haben zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen das Recht, Ihre Zustimmung zu widerrufen, ohne dass sich diese Entscheidung nachteilig auf die spätere Behandlung durch Ihren Arzt auswirkt.

Alle personenbezogenen Daten inklusive Ihrer Krankenakte sind nur den an der Studie beteiligten Ärzten zugänglich und werden unter Achtung der Schweigepflicht vertraulich behandelt. Alle im Rahmen der Studie gewonnenen Daten, welche Ihren Gesundheitszustand betreffen, werden nach Anonymisierung ausgewertet und auf einem elektronischen Datenträger gespeichert. Rückschlüsse auf Ihre Identität sind nur mit Hilfe einer Schlüsselliste möglich, welche vom Versuchsleiter verschlossen aufbewahrt und 2 Jahre nach Ende der Studie vernichtet wird.

Zur Beantwortung noch offener Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Vielen Dank, dass Sie diese Informationsschrift gelesen haben. Wenn Sie sich entschließen, an der Studie teilzunehmen, werden Sie gebeten, die nachfolgende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie erhalten eine Kopie dieser Aufklärung und eine Kopie der Einwilligungserklärung.

Ihr

Prof. Dr. W. H. Oertel  
Projektleiter, Direktor der Klinik für Neurologie



## 10.10. Klinisches Assessment

Philipps-Universität Marburg

Fachbereich Medizin



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

CRF - minimal data set RBD studies

Name, Vorname

Geburtsdatum

Anschrift, Telefonnummer

Tag der Untersuchung

Patienten - Etikett

Untersucher

PAT. ID: \_ \_ \_ \_  
 Vergabe immer nur durch  
 „Ultraschall-Untersucher“

## Allgemeine Angaben / Scores

Größe (cm)	Alter	UPDRS I	MMSE
Gewicht (kg)	F [ ] M [ ]	UPDRS II	H&Y
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Beruf	UPDRS III	

## RBD, M. Parkinson, atypisches Parkinsonsyndrom

RBD	M. Parkinson T [ ] Ä [ ] AR [ ]	Sonstige neurolog. Erkrankung:
[ ] Ja, Erkrankungsdauer: [ ] Nein [ ] Fraglich	[ ] Erstdiagnose am: [ ] Ja, Erkrankungsdauer: [ ] Nein	[ ] Ja, welche:  Erkrankungsdauer: [ ] Nein

## Diagnostik

Geruchstestung	Okulomotorik	V-PSG
[ ] Bisher nicht durchgeführt [ ] Durchgeführt am _____	[ ] Bisher nicht durchgeführt [ ] Durchgeführt am _____	[ ] Bisher nicht durchgeführt [ ] Durchgeführt am _____ in _____

FP-CIT [ ] IBZM [ ]	Besteht prinzipiell Bereitschaft zur Teilnahme an folg. Studien?
[ ] Bisher nicht durchgeführt [ ] Durchgeführt am _____	[ ] Magenentleerungsstörungen [ ] DTI Bildgebung [ ] Atonome Störungen im Schlaf

### 10.11. Publikationen die aus dieser Arbeit hervorgingen

Unger MM, Möller JC, **Mankel K**, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, Stiasny-Kolster K, Kann PH, Mayer G, Tebbe JJ, Oertel WH. **Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease?**. J Neurol. Jun;258(6):982-90. 2011.

Unger MM, Möller JC, **Mankel K**, Schmittinger K, Eggert KM, Stamelou M, Stiasny-Kolster K, Bohne K, Bodden M, Mayer G, Oertel WH, Tebbe JJ. **Patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder show normal gastric motility assessed by the 13C-octanoate breath test.** Mov Disord. Dec;26(14):2559-63. 2011.

Poster: **Untersuchung der Magenentleerung als frühes nicht-motorisches Symptom bei Patientin mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Morbus Parkinson.** **Mankel K**, Unger MM, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Bohne K, Schmittinger K, Eggert KM, Tebbe JJ, Mayer G und Oertel WH. Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM), 2009, Leipzig.

Weitere Arbeiten, die in Zusammenhang mit dieser Doktorarbeit stehen:

Unger MM, Ekman R, Björklund AK, Karlsson G, Andersson C, **Mankel K**, Bohne K, Tebbe JJ, Stiasny-Kolster K, Möller JC, Mayer G, Kann PH, Oertel WH. **Unimpaired postprandial pancreatic polypeptide secretion in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder.** Mov Disord, Apr;28(4):529-33, 2013.

Unger MM, Hattemer K, Möller JC, Schmittinger K, **Mankel K**, Eggert K, Strauch K, Tebbe JJ, Keil B, Oertel WH, Heverhagen JT, Knake S. **Real-time visualization of altered gastric motility by magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease.** Mov Disord, Apr 15;25(5):623-8, 2010.

## **10.12. Curriculum vitae**

### **Persönliche Daten**

Name, Vorname: Mankel, Katharina  
Geburtsdatum: 18.05.1983  
Geburtsort: Wiesbaden  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch  
Religion: evangelisch

### **Schullaufbahn**

1989- 1993                    Grundschule Wiesbaden  
1993- 2002                   Gymnasium Elly-Heuss-Schule in Wiesbaden  
Juni 2002                    Allgemeine Hochschulreife

### **Hochschulbildung**

10/2002- 11/2008          Studium der Humanmedizin  
                                 Philipps- Universität Marburg  
08/2004                    Physikum, Gesamtnote 3,0  
11/2008                    Staatsexamen, Gesamtnote 1,5  
01/2009                    Approbation

### **Medizinische Praktika**

09/2005                    HSK Wiesbaden, Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie  
03/2006                    Praxis Dr. med. L. Drude, M. Frank, B.C. Simon, J. Hoffmann, J.  
                                 Diedrich, Marburg, Internistische Gemeinschaftspraxis, Fachärzte  
                                 für Kardiologie und Gastroenterologie  
09/2006                    Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Anästhesie  
02/2007                    HSK Wiesbaden, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
04/2007                    Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Neurologie

### **Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Marburg**

08/2007 – 07/2008

1. Tertial:                Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

2. Tertial: Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

3. Tertial: Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Notaufnahme

### **Studienbegleitende Tätigkeiten**

Studentische Hilfskraft, Klinik für Neurologie, Universität Marburg

01.10.2006 – 30.06.2007

01.02.2009 – 31.03.2009

01.06.2009 – 31.07.2009

### **Beruf**

Seit 08/2009

Assistenzärztin

Universitätsklinikum Leipzig

Chirurgische Klinik II, Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und  
Gefäßchirurgie

### **10.13. Verzeichnis meiner akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen/Herren:

Dr. J. Adamkiewicz, Prof. Dr. phil. Dr. med. habil. Dipl.-Psych. Heinz-Dieter Basler, Prof. Dr. med. E. Baum, Dr. med. U. Boudriot, Prof. Dr. med. F. Czubayko, Prof. Dr. M. Eilers, Prof. Dr. med. S. Fuchs-Winkelmann, PD Dr. med. G. Gerdes, Dr. K. Grundmann, Prof. Dr. T. Gudermann, Prof. W. Grimm, Prof. Dr. K-H. Grzeschik, Prof. Dr. med. M. Hertl, Prof. Dr. G. Hilt, Prof. Dr. H. Jungclas, Prof. Dr. H-D. Klenk, Dr. med. B. Kolb-Niemann, Prof. Dr. J. Koolman, Dr. J-C. Krieg, Dr. med. T. Kroll, Dr. Lang, Prof. Dr. Dr. R. Lenz, Prof. Dr. R. Lill, Dr. M. Lohoff, Prof. Dr. R. Maier, Dr. Dr. K. Mandrek, Prof. Dr. R. Moll, PD Dr. C. Moeller, Prof. Dr. Dr. U.O. Mueller, Prof. Dr. R. Mutters, Prof. Dr. A. Neubauer, Prof. Dr. Dr. W. Oertel, Dr. P. Rausch, Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt, Prof. Dr. H. Renz, Dr. G. Richter, Prof. Dr. J. Roeper, Prof. Dr. M. Rothmund, Prof. Dr. H. Schäfer, Dr. S. Schmidt, Dr. L. Schmidt, Prof. Dr. A. Schrader, PD Dr. med. J. Tebbe, Prof. Dr. CF. Vogelmeier, Prof. Dr. U. Wagner, Prof. Dr. S. Waldegger, Dr. Weiler, Prof. Dr. JA. Werner, PD Dr. R. Westermann, PD Dr. G. Wennemuth, Prof. Dr. HFW. Wulf

## 10.14. Danksagung

Ich möchte allen danken, die bei zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herr Prof. Dr. Oertel für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit die Arbeit an der Klinik für Neurologie der Universität Marburg durchführen zu können.

Besonders danken möchte ich Dr. Marcus Unger für seine engagierte und sehr motivierende Betreuung, die zahlreichen Ratschläge und die freundschaftliche Unterstützung während des praktischen aber auch theoretischen Teils der Arbeit. Vor allem Danke für die hilfreichen Kommentare und die kritische Durchsicht des Manuskripts. Aber auch Danke für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Hilfe zu jeder Zeit.

Dem gesamten Kompetenznetz Parkinson und allen Study Nurses danke ich für die drei Jahre der unkomplizierten und immer freundlichen Zusammenarbeit. Vor allem Maik Wachs für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und die nette Zusammenarbeit in einem Büro wie auch Hans Rock für die Unterstützung in bei technischen Fragen und Problemen.

Ganz besonders möchte ich Katharina Bohne für die gesamte Zeit der praktischen Arbeit danken. Vor allem für die gemeinsame Motivation, die gemeinsame Durchführung und Aufteilung aller Arbeiten sowie die stets gute Laune.

Danke an das Team der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik der Universität Marburg und Herr Dr. Tebbe für die Bereitstellung der Labore. Danke vor allem an Anne und Gaby für die tatkräftige Unterstützung.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an allen 72 Probanden, die als Patienten oder Kontrollkollektiv bereit waren an dieser Studie teilzunehmen.

Für die Hilfe bei statistischen Fragen und die viele lange Nachmittage vor dem Rechner Danke an Maren Bodden.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und meinem Bruder Eric und meiner Familie für die Geduld, die lieben und aufbauenden Worte auch in schwierigen Phasen und die Zuversicht. Ebenso danke ich allen Leipziger Kollegen und Freunden (vor allem Haluk) für die Hilfe bei technischen oder graphischen Problemen und bei der Motivierung der Fertigstellung dieser Arbeit.

## 10.15. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Gastrointestinale Störungen als frühes nicht-motorisches Symptom bei Patienten mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung und dem idiopathischen Parkinson Syndrom“ in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. W.H. Oertel mit Unterstützung durch Dr. M. Unger ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Unger MM, Möller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, Stiasny-Kolster K, Kann PH, Mayer G, Tebbe JJ, Oertel WH. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease?. *Journal of Neurology*. Jun;258(6):982-90. 2011.

Unger MM, Möller JC, Mankel K, Schmittinger K, Eggert KM, Stamelou M, Stiasny-Kolster K, Bohne K, Bodden M, Mayer G, Oertel WH, Tebbe JJ. Patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder show normal gastric motility assessed by the <sup>13</sup>C-octanoate breath test. *Movement Disorders*. Dec;26(14):2559-63. 2011.

Leipzig, 25. Januar 2015

Katharina Mankel